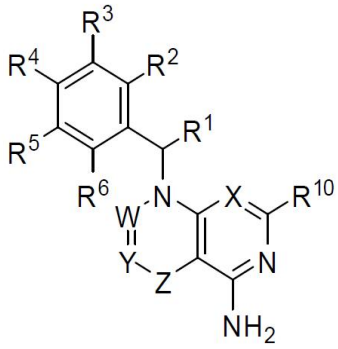
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación	14 58225 0000 0000	2014-03-18 16:48:59	
Trámite	11	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
Evento	378	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	
Actuación	411	PRESENTACION	Folios: 72
Dependencia	2020	DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	
Pago #1	30195	$ 489250	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



(I)

1	**Titulo de la Invención**(200 caractares o espacios máximos)		
HETEROCICLILAMINAS COMO INHIBIDORES DE PI3K			
2	**Datos del Solicitante / Titular**		
Nombre:	INCYTE CORPORATION	**Dirección Electrónica:**	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:	Experimental Station, Route 141 & Henry Clay Road, Building E336/207, Wilmington, Delaware 19880, Estados Unidos de América.	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA - DELAWARE - WILMINGTON
Identificación:			

☐ CEDULA DE CIUDADANIA		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA	
☒ EMPRESA EXTRANJERA		☐ NIT	
☐ PASAPORTE			
Número:	90004802390-		

3	**Solicitantes**		
	Apellidos - Nombres o Razón Social	**Tipo**	**Identificación**
1.	INCYTE CORPORATION	NN	90004802390

4	**Datos del Inventor**			
	Nombre:	Yun-Long LI	**Dirección Electrónica:**	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
	Dirección:	1 Pin Oak Drive, Chadds Ford, Pennsylvania 19317, Estados Unidos de América.	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA - PENNSYLVANIA - CHADDS FORD
	Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE ☒ No Aplica **Número:** -			

5	**Inventor(es)**	
	Apellidos - Nombres	**Domicilio**
1.	LI Yun-Long	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2.	YAO Wenqing	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
3.	COMBS Andrew, P.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

4.	YUE Eddy, W.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
5.	MEI Song	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
6.	ZHU Wenyu	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
7.	GLENN Joseph	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
8.	MADUSKUIE Thomas, P., Jr.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
9.	SPARKS Richard, B.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
10.	DOUTY Brent	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
11.	HE Chunhong	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

6	**Datos Inventor(es)**

	País de Residencia	**Departamento/Estado**	**Ciudad**	**Dirección**
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	PENNSYLVANIA	CHADDS FORD	1 Pin Oak Drive, Chadds Ford, Pennsylvania 19317, Estados Unidos de América.
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	PENNSYLVANIA	KENNETT SQUARE	748 Meadowbank Road, Kennett Square, Pennsylvania 19348, Estados Unidos de América.
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	PENNSYLVANIA	KENNETT SQUARE	329 East Doe Run Road, Kennett Square, Pennsylvania 19348, Estados Unidos de América.

4.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	PENNSYLVANIA	LANDENBERG	9 Altemus Drive, Landenberg, Pennsylvania 19350, Estados Unidos de América.
5.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	DELAWARE	WILMINGTON	151 Monet Circle, Wilmington, Delaware 19808, Estados Unidos de América.
6.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	PENNSYLVANIA	MEDIA	21 Abel Place, Media, Pennsylvania 19063, Estados Unidos de América.
7.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	NEW JERSEY	MOUNT ROYAL	103 Deer Horn Drive, Mount Royal, New Jersey 08061, Estados Unidos de América.
8.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	DELAWARE	WILMINGTON	613 Foulkstone Road, Wilmington, Delaware 19803, Estados Unidos de América.
9.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	DELAWARE	WILMINGTON	3316 Englewood Road, Wilmington, Delaware 19810, Estados Unidos de América.
10.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	PENNSYLVANIA	FALLOWFIELD TOWNSHIP	3420 Strasburg Road East, Fallowfield, Pennsylvania 19320, Estados Unidos de América.
11.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	PENNSYLVANIA	CHADDS FORD	40 Magnolia Way, Chadds Ford, PA 19317, Estados Unidos de América.

7	**Datos del Representante Legal / Apoderado**		
Nombre:	ALICIA LLOREDA RICAURTE	**Dirección Electrónica:**	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:	calle 72 no 5-83	**Domicilio/País de constitución:**	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.

Identificación:

☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT
☐ PASAPORTE

Número: 53215-

Presentación de Poder

Año de Radicación	
Número de Radicación	

8	**Datos Solicitud: PCT / WO**		
Número Solicitud:	PCT/US2012/053398	**Fecha Solicitud:**	31/08/2012
Número Publicacion:	WO 2013/033569 A1	**Fecha Publicacion:**	07/03/2013

9	**Declaraciones de prioridad**	☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	**Codigo del país**	**(31) No. Solicitud**	**(32) Fecha**
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/530,866	02/09/2011
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/594,882	03/02/2012
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/677,445	30/07/2012

10	**Reivindicaciones**		
Número reivindicaciones:	68	**Pago Reivindicaciones:**	No

11 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 resolucón vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

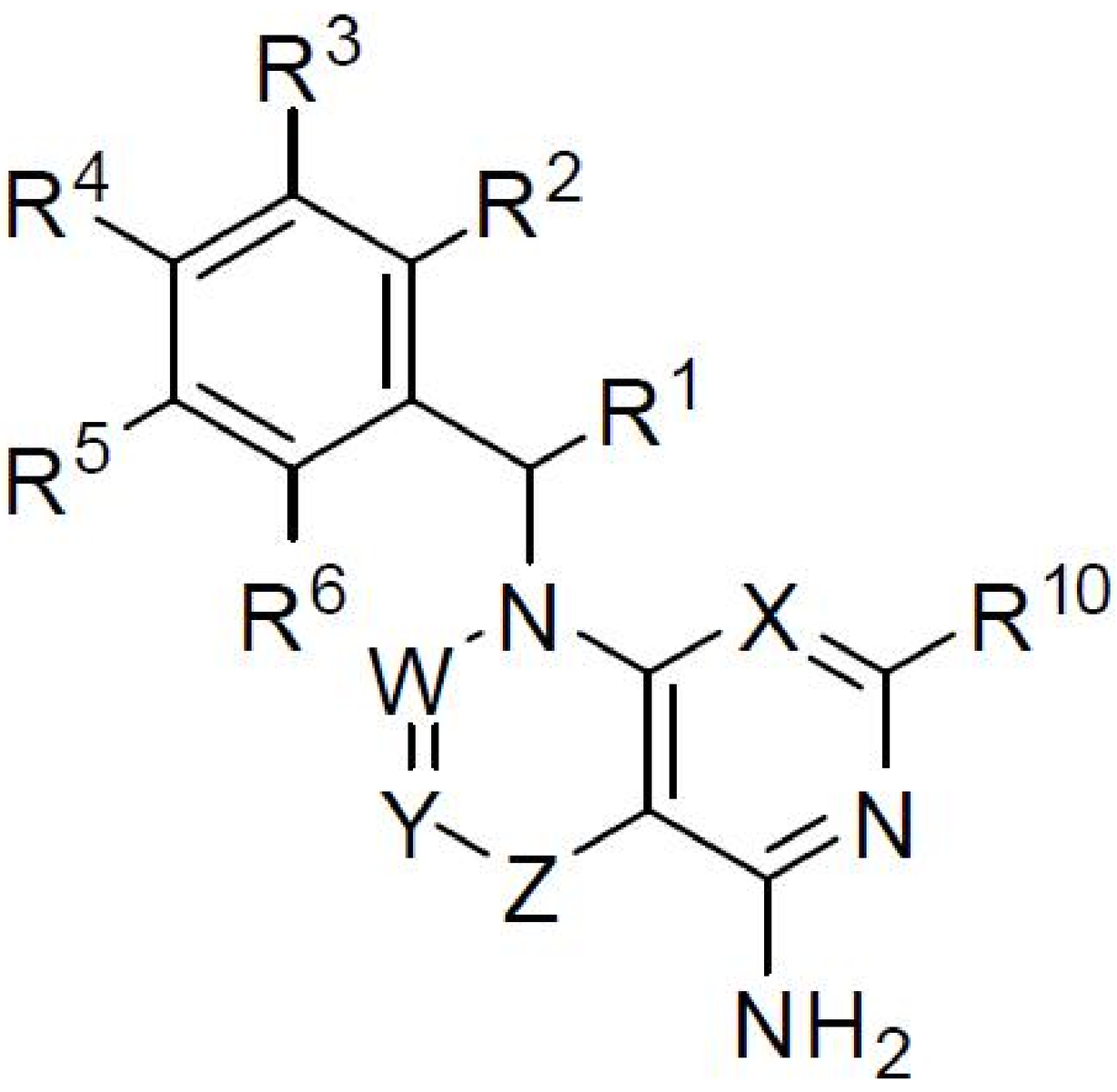
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
☐ Universidades públicas o privadas
☐ Entidades sin ánimo de lucro

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

12 Documentos Anexos

☒ Reivindicaciones

☒ Descripción
☒ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional
☐ Listado de secuencias
☒ Artes finales 12 x 12 cm
☒ Poderes, si fuere el caso
☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☒ Otros Anexos



(I)

HETEROCICLILAMINAS COMO INHIBIDORES DE PI3K

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional U.S. N.º 61/530.866, presentada el 2 de septiembre de 2011, la solicitud provisional U.S. N.º 61/594.882, presentada el 3 de febrero de 2012 y la solicitud provisional U.S. N.º 61/677.445, 30 de julio de 2012, cada una de las cuales está incorporada en la presente por referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona derivados de heterociclilamina, por ejemplo, pirazolopirimidinas, que modulan la actividad de las fosfoinositida 3–quinasas (PI3Ks) y son de utilidad en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de PI3Ks que incluyen, por ejemplo, trastornos inflamatorios, trastornos con base inmune, cáncer y otras enfermedades.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las fosfoinositida 3–quinasas (PI3K) pertenecen a una gran familia de quinasas de señalización de lípidos que fosforilan las fosfoinositidas en la posición D3 del anillo inositol (Cantley, Science, 2002, 296(5573):1655–7). Las PI3K se dividen en tres clases (clase I, II y III) de acuerdo con su estructura, regulación y especificidad de sustrato. Las PI3K de clase I, que incluyen PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ y PI3Kδ son una familia de lípidos y proteína quinasas de especificidad dual que catalizan la fosforilación de fosfatidilinosito–4,5–bisfosfato (PIP_2) dando origen a fosfatidilinosito–3,4,5–trisfosfato (PIP_3). PIP_3 funciona como un segundo mensajero que controla una cantidad de procesos celulares, incluyen el crecimiento, la supervivencia, la adhesión y la migración. Las cuatro isoformas de PI3K de clase I existen como heterodímeros compuestos por una subunidad catalítica (p110) y una subunidad de regulación muy asociada que controla su expresión, activación y localización subcelular. PI3Kα, PI3Kβ y PI3Kδ se asocian con una subunidad de regulación conocida como p85 y son activadas por factores de crecimiento y citoquinas a través de un mecanismo dependiente de la tirosina quinasa (Jiménez, et al., J Biol Chem., 2002, 277(44):41556–62) mientras que la PI3Kγ se asocia con dos subunidades de regulación (p101 y p84) y su activación es manejada por la activación de receptores acoplados con la proteína G (Brock, et al., J Cell Biol., 2003, 160(1):89–99). PI3Kα y PI3Kβ se expresan con ubiquidad. Por el contrario,

PI3Kγ y PI3Kδ se expresan predominantemente en leucocitos (Vanhaesebroeck, et al., Trends Biochem Sci., 2005, 30(4):194–204).

La distribución tisular diferencial de los factores de las isoformas de PI3K se basa en sus distintas funciones biológicas. La ablación genética ya sea de PI3Kα o de PI3Kβ da como resultado la letalidad embrionaria, lo que indica que PI3Kα y PI3Kβ tienen funciones esenciales y no redundantes, al menos durante el desarrollo (Vanhaesebroeck, et al., 2005). Por el contrario, los ratones que carecen de PI3Kγ y PI3Kδ son viables, fértiles y tienen un período de vida normal a pesar de que muestran un sistema inmune alterado. La deficiencia de PI3Kγ lleva a un reclutamiento alterado de macrófagos y neutrófilos a sitios de inflamación, así como a la activación alterada de células T (Sasaki, et al., Science, 2000, 287(5455):1040–6). Los ratones mutantes de PI3Kδ tienen defectos específicos en la señalización de células B que llevan a un desarrollo de células B alterado y reducidas respuestas a anticuerpos después de la estimulación antigénica (Claiton, et al., J Exp Med. 2002, 196(6):753–63; Jou, et al., Mol Cell Biol. 2002, 22(24):8580–91; Okkenhaug, et al., Science, 2002, 297(5583):1031–4).

Los fenotipos de los ratones mutantes de PI3Kγ y PI3Kδ sugieren que estas enzimas pueden desarrollar un papel importante en la inflamación y otras enfermedades con inmunobase y esto nace de modelos preclínicos. Los ratones mutantes de PI3Kγ están ampliamente protegidos de una enfermedad en modelos murinos de artritis reumatoidea (RA) y asma (Camps, et al., Nat Med. 2005, 11(9):936–43; Thomas, et al., Eur J Immunol. 2005, 35(4):1283–91). Además, el tratamiento de ratones de tipo salvaje con un inhibidor selectivo de PI3Kγ mostró que reduce la glomerulonefritis y prolonga la supervivencia en el modelo de MRL–lpr de lupus nefrítico sistémico (SLE) y suprime la inflamación articular y daños en modelos de RA (Barber, et al., Nat Med. 2005, 11(9):933–5; Camps, et al., 2005). De modo similar, tanto los ratones mutantes de PI3Kδ y como los ratones de tipo salvaje tratado con un inhibidor selectivo de PI3Kδ mostraron una inflamación de las vías aéreas alérgica atenuada y una capacidad de hiperrespuesta de un modelo murino de asma (Ali, et al., Nature. 2004, 431(7011):1007–11; Lee, et al., FASEB J. 2006, 20(3):455–65) y tienen una enfermedad atenuada en un modelo de RA (Randis, et al., Eur. J. Immunol., 2008, 38(5):1215–24).

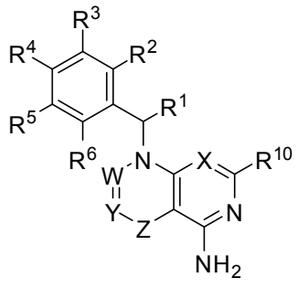
Además de su papel potencial en enfermedades inflamatorias, las cuatro isoformas de PI3K de clase I pueden desempeñar un papel importante en el cáncer. El gen que codifica p110α muta con frecuencia en cánceres comunes

incluyendo cáncer de mama, de próstata, de colon y de endometrio (Samuels, et al., Science, 2004, 304(5670):554; Samuels, et al., Curr Opin Oncol. 2006, 18(1):77–82). El 80% de estas mutaciones están representadas por una de tres sustituciones de aminoácidos en los dominios helicoidales o de quinasa de la enzima y conducen a una regulación significativa hacia arriba de la actividad de quinasa que resulta en uan transformación oncogénica en cultivo celular y en modelos animales (Kang, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2005, 102(3):802–7; Bader, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2006, 103(5):1475–9). Ninguna de tales mutaciones fue identificada en las otras isoformas de PI3K a pesar de que hay evidencia de que pueden contribuir con el desarrollo y el progreso de malignidades. Se observa una sobreexpresión consistente de PI3Kδ en leucemia mieloblástica aguda (Sujobert, et al., Blood, 2005, 106(3):1063–6) y los inhibidores de PI3Kδ pueden evitar el crecimiento de células leucémicas (Billottet, et al., Oncogene. 2006, 25(50):6648–59). Se ve una expresión elevada de PI3Kγ en leucemia mieloide crónica (Hickey, et al., J Biol Chem. 2006, 281(5):2441–50). También se han observado alteraciones en la expresión de PI3Kβ, PI3Kγ y PI3Kδ en cánceres de cerebro, de colon y de vejiga (Benistant, et al., Oncogene, 2000, 19(44):5083–90; Mizoguchi, et al., Brain Pathol. 2004, 14(4):372–7; Knobbe, et al., Neuropathol Appl Neurobiol. 2005, 31(5):486–90). Por otra parte, estas isoformas mostraron todas ser oncogénicas en cultivo celular (Kang, et al., 2006).

Así, se necesitan continuamente agentes nuevos o mejorados que inhiban las quinasas tales como PI3K para desarrollar productos farmacéuticos nuevos y más efectivos destinados a aumentar y suprimir las rutas inmunes e inflamatorias (tales como agentes inmunosupresores para trasplantes de órganos), así como agentes para la prevención y el tratamiento de enfermedades autoinmunes (por ejemplo, esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, asma, diabetes de tipo I, enfermedad de intestino inflamado, enfermedad de Crohn, trastornos tiroideos autoinmunes, enfermedad de Alzheimer, nefritis), enfermedades que incluyen una respuesta inflamatoria hiperactiva (por ejemplo, eczema), alergias, enfermedades pulmonares, cáncer (por ejemplo, cáncer de próstata, de mama, leucemia, mieloma múltiple) y algunas reacciones inmunes (por ejemplo, rash cutáneo o dermatitis de contacto o diarrea) causadas por otros agentes terapéuticos. Los compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente se dirigen hacia estas necesidades y otros.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención proporciona, *inter alia*, un compuesto de la fórmula I:



I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde las variables se definen *infra*.

La presente invención también proporciona composiciones que comprenden un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona método de modulación de una actividad de una PI3K quinasa, que comprende poner en contacto la quinasa con un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona método de tratamiento de una enfermedad en un paciente, en donde dicha enfermedad está asociada con la expresión o actividad anormal de una PI3K quinasa, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona un método de tratamiento de una enfermedad con base inmune en un paciente, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona un método de tratamiento de un cáncer en un paciente, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona método de tratamiento de una enfermedad de pulmón en un paciente, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en cualquiera de los métodos descritos en la presente.

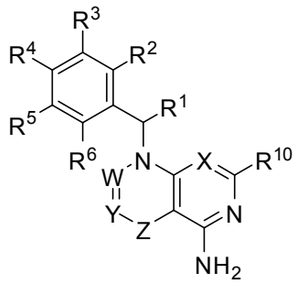
La presente invención también proporciona el uso de un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para usar en cualquiera de los métodos descritos en la presente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La FIG. 1 representa la estructura cristalina del compuesto del Ejemplo 269.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención proporciona, *inter alia*, un compuesto de la fórmula I:



I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

X es CR^9 o N;

W es CR^7 o N;

Y es CR^8, CR^{8a} o N;

Z es un enlace o C(=O);

siempre que –W=Y–Z– sea $–CR^7=CR^8–$, $–N=CR^8–$, $–CR^7=CR^{8a}–C(=O)–$, $–N=CR^{8a}–C(=O)–$ o $–CR^7=N–C(=O)–$;

R^1 es alquilo $C_{1–3}$;

R^2 es halo, alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, haloalcoxi $C_{1–6}$, fenilo o heteroarilo de 5–6 miembros; en donde dicho fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4

sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, OH, CN, alquilo $C_{1–4}$, alcoxi $C_{1–4}$ y haloalcoxi $C_{1–4}$;

R^3 es Cy, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy, halo, CN, NO_2, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, OR^a, SR^a, $C(=O)R^b$, $C(=O)NR^cR^d$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^b$, $OC(=O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(=O)R^b$, $NR^cC(=O)OR^b$, $NR^cC(=O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(=O)_2R^b$, $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $S(=O)_2R^b$ o $S(=O)_2NR^cR^d$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$ y alquinilo $C_{2–6}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{3a} seleccionados de modo independiente;

R^4 es H, halo, OH, CN, alquilo $C_{1–4}$, haloalquilo $C_{1–4}$, alcoxi $C_{1–4}$ o haloalcoxi $C_{1–4}$;

R^5 es halo, OH, CN, alquilo $C_{1–4}$, haloalquilo $C_{1–4}$, alcoxi $C_{1–4}$, haloalcoxi $C_{1–4}$ o ciclopropilo;

R^6 es H, halo, OH, CN, alquilo $C_{1–4}$, haloalquilo $C_{1–4}$, alcoxi $C_{1–4}$ o haloalcoxi $C_{1–4}$;

R^7 es H o alquilo $C_{1–4}$;

R^8 es H, halo, –OH, –CN, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, Cy^2, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy^2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $OC(=O)R^{b2}$, $OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)R^{b2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$ o $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

R^{8a} es H, halo, –CN, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, Cy^2, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy^2, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$ o $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

R^9 es H, halo, OH, CN, alquilo $C_{1–4}$, haloalquilo $C_{1–4}$, alcoxi $C_{1–4}$ o haloalcoxi $C_{1–4}$;

R^{10} es H o alquilo $C_{1–4}$;

cada R^a, R^b, R^c y R^d está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$ y Cy; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$ y alquinilo $C_{2–6}$ están cada uno sustituidos, de modo opcional, con 1, 2 ó 3 grupos R^{3b} seleccionados de modo independiente;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con –OH o alquilo $C_{1–3}$;

cada R^e está seleccionado, de modo independiente, de H, CN, OH, alquilo $C_{1–4}$ y alcoxi $C_{1–4}$;

cada Cy está seleccionado, de modo independiente, de cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–10 miembros, fenilo, naftilo y heteroarilo de 5–10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{3b} seleccionados de modo independiente;

cada R^{3a} está seleccionado, de modo independiente, de halo, CN, NO_2, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)R^{b1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$ y $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$ están cada uno sustituidos, de modo opcional, con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

cada R^{3b} está seleccionado, de modo independiente, de Cy^1, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy^1, halo, CN, NO_2, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)R^{b1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ y $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$ están cada uno sustituidos, de modo opcional, con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

cada Cy^1 está seleccionado, de modo independiente, de cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros están cada uno sustituidos, de modo opcional, con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

o R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con –OH o alquilo $C_{1–3}$;

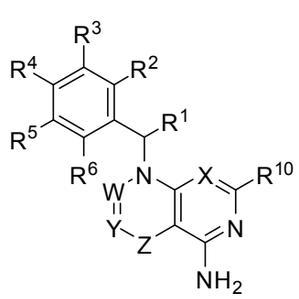
cada Cy^2 está seleccionado, de modo independiente, de cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

cada R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} y R^{d2} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros están cada uno sustituidos, de modo opcional, con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

o R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con –OH o alquilo $C_{1–3}$; y

cada R^{11} está seleccionado, de modo independiente, de OH, NO_2, CN, halo, alquilo $C_{1–3}$, alquenilo $C_{2–3}$, alquinilo $C_{2–3}$, haloalquilo $C_{1–3}$, ciano–alquilo $C_{1–3}$, HO–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$–alquilo $C_{1–3}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, alcoxi $C_{1–3}$, haloalcoxi $C_{1–3}$, amino, alquil $C_{1–3}$–amino, di(alquil $C_{1–3}$)amino, tio, alquil $C_{1–3}$–tio, alquil $C_{1–3}$–sulfinilo, alquil $C_{1–3}$–sulfonilo, carbamilo, alquil $C_{1–3}$–carbamilo, di(alquil $C_{1–3}$)carbamilo, carboxi, alquil $C_{1–3}$–carbonilo, $C_{1–3}$ alcoxicarbonilo, alquil $C_{1–3}$–carbonilamino, alquil $C_{1–3}$–sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil $C_{1–3}$–aminosulfonilo, di(alquil $C_{1–3}$)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquil $C_{1–3}$–aminosulfonilamino, di(alquil $C_{1–3}$)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquil $C_{1–3}$–aminocarbonilamino y di(alquil $C_{1–3}$)aminocarbonilamino.

La presente invención también proporciona, un compuesto de la fórmula I:



I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

X es CR^9 o N;

W es CR^7 o N;

Y es CR^8, CR^{8a} o N;

Z es un enlace o C(=O);

siempre que –W=Y–Z– sea $–CR^7=CR^8$, $–N=CR^8–$, $–CR^7=CR^{8a}–C(=O)–$, $–N=CR^{8a}–C(=O)–$ o $–CR^7=N–C(=O)–$;

R^1 es alquilo $C_{1–3}$;

R^2 es halo, alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, haloalcoxi $C_{1–6}$, fenilo o heteroarilo de 5–6 miembros; en donde dicho fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, OH, CN, alquilo $C_{1–4}$, alcoxi $C_{1–4}$ y haloalcoxi $C_{1–4}$;

R^3 es Cy, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy, halo, CN, NO_2, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, OR^a, SR^a, $C(=O)R^b$, $C(=O)NR^cR^d$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^b$, $OC(=O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(=O)R^b$, $NR^cC(=O)OR^b$, $NR^cC(=O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(=O)_2R^b$, $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $S(=O)_2R^b$ o $S(=O)_2NR^cR^d$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$ y alquinilo $C_{2–6}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{3a} seleccionados de modo independiente;

R^4 es H, halo, OH, CN, alquilo $C_{1–4}$, haloalquilo $C_{1–4}$, alcoxi $C_{1–4}$ o haloalcoxi $C_{1–4}$;

R^5 es halo, OH, CN, alquilo $C_{1–4}$, haloalquilo $C_{1–4}$, alcoxi $C_{1–4}$, haloalcoxi $C_{1–4}$ o ciclopropilo;

R^6 es H, halo, OH, CN, alquilo $C_{1–4}$, haloalquilo $C_{1–4}$, alcoxi $C_{1–4}$ o haloalcoxi $C_{1–4}$;

R^7 es H o alquilo $C_{1–4}$;

R^8 es H, halo, –OH, –CN, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, Cy^2, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy^2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $OC(=O)R^{b2}$, $OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)R^{b2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, $S(=O)_2R^{b2}$ o $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

R^{8a} es H, halo, –CN, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, Cy^2, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy^2, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$,

$NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, $S(=O)_2R^{b2}$ o $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

R^9 es H, halo, OH, CN, alquilo $C_{1–4}$, haloalquilo $C_{1–4}$, alcoxi $C_{1–4}$ o haloalcoxi $C_{1–4}$;

R^{10} es H o alquilo $C_{1–4}$;

cada R^a, R^b, R^c y R^d está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$ y Cy; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$ y alquinilo $C_{2–6}$ están cada uno sustituidos, de modo opcional, con 1, 2 ó 3 grupos R^{3b} seleccionados de modo independiente;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con –OH o alquilo $C_{1–3}$;

cada R^e está seleccionado, de modo independiente, de H, CN, OH, alquilo $C_{1–4}$ y alcoxi $C_{1–4}$;

cada Cy está seleccionado, de modo independiente, de cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–10 miembros, fenilo, naftilo y heteroarilo de 5–10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{3b} seleccionados de modo independiente;

cada R^{3a} está seleccionado, de modo independiente, de halo, CN, NO_2, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)R^{b1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$ y $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$ están cada uno sustituidos, de modo opcional, con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

cada R^{3b} está seleccionado, de modo independiente, de Cy^1, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy^1, halo, CN, NO_2, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)R^{b1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$, $S(=O)_2R^{b1}$ y $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$ están cada uno sustituidos, de modo opcional, con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

cada Cy^1 está seleccionado, de modo independiente, de cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros están cada uno sustituidos, de modo opcional, con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

o R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con –OH o alquilo $C_{1–3}$;

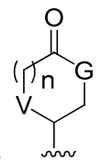
cada Cy^2 está seleccionado, de modo independiente, de cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5–6 miembros o heteroarilo bicíclico de 9–10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

cada R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} y R^{d2} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros están cada uno sustituidos, de modo opcional, con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

o R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con –OH o alquilo $C_{1–3}$; y

cada R^{11} está seleccionado, de modo independiente, de OH, NO_2, CN, halo, alquilo $C_{1–3}$, alquenilo $C_{2–3}$, alquinilo $C_{2–3}$, haloalquilo $C_{1–3}$, ciano–alquilo $C_{1–3}$, HO–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$–alquilo $C_{1–3}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, alcoxi $C_{1–3}$, haloalcoxi $C_{1–3}$, amino, alquil $C_{1–3}$–amino, di(alquil $C_{1–3}$)amino, tio, alquil $C_{1–3}$–tio, alquil $C_{1–3}$–sulfinilo, alquil $C_{1–3}$–sulfonilo, carbamilo, alquil $C_{1–3}$–carbamilo, di(alquil $C_{1–3}$)carbamilo, carboxi, alquil $C_{1–3}$–carbonilo, alcoxi $C_{1–4}$–carbonilo, alquil $C_{1–3}$–carbonilamino, alquil $C_{1–3}$–sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil $C_{1–3}$–aminosulfonilo, di(alquil $C_{1–3}$)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquil $C_{1–3}$–

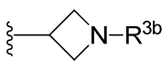
aminosulfonilamino, di(alquil C_{1-3})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquil C_{1-3}–aminocarbonilamino y di(alquil C_{1-3})aminocarbonilamino.

En una forma de realización de cualquiera de las formas de realización precedentes, Cy no es  , en donde:

G es NH, n es 1 y V es O; o

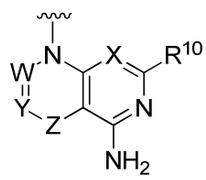
G es NH, n es 0 y V es O o CH_2; o

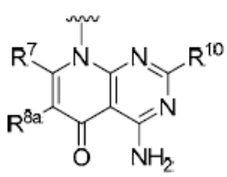
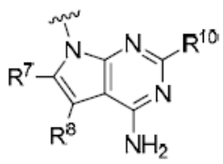
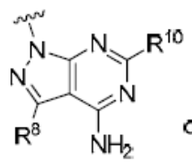
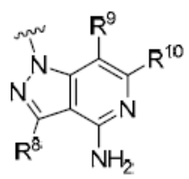
G es O, n es 0 y V es NH.

En una forma de realización de las formas de realización precedentes, R^3 es  .

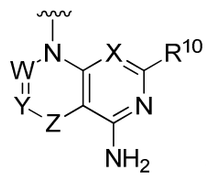
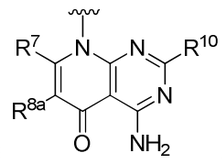
En una forma de realización de las formas de realización precedentes, R^3 es Cy, en donde cada Cy está seleccionado, de modo independiente, de un anillo azetidina, un anillo pirazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina y un anillo fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R3b seleccionados de modo independiente.

En algunas formas de realización:

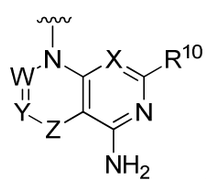
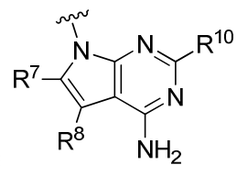
el resto  es:

   or  .

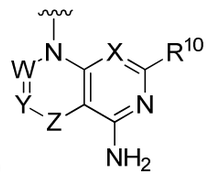
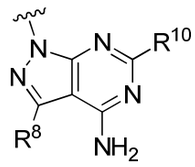
En algunas formas de realización:

el resto  es  .

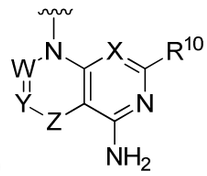
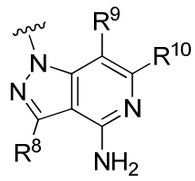
En algunas formas de realización:

el resto  es  .

En algunas formas de realización:

el resto  es  .

En algunas formas de realización:

el resto  es  .

En algunas formas de realización, R^1 es metilo.

En algunas formas de realización, R^2 es alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–3}$ o fenilo; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo.

En algunas formas de realización, cada R^a, R^b, R^c y R^d está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$.

En algunas formas de realización, R^3 es Cy o $C(=O)NR^cR^d$; en donde cada R^c y R^d está seleccionado, de modo independiente, de alquilo $C_{1–6}$.

En algunas formas de realización, R^3 es Cy.

En algunas formas de realización, R^3 es $C(=O)NR^cR^d$; en donde cada R^c y R^d está seleccionado, de modo independiente, de alquilo $C_{1–6}$.

En algunas formas de realización, cada Cy está seleccionado, de modo independiente, de cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{3b} seleccionados de modo independiente.

En algunas formas de realización, cada Cy está seleccionado, de modo independiente, de un anillo azetidina, un anillo pirazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina y un anillo fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{3b} seleccionados de modo independiente.

En algunas formas de realización:

cada Cy está seleccionado, de modo independiente, de cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R^{3b} seleccionados, de modo independiente, de Cy^1, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy^1, halo, CN, OH, alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ y $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

Cy^1 es cicloalquilo $C_{3–6}$ o heterocicloalquilo de 4–7 miembros;

cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente; y

cada R^{11} es, de modo independiente, OH o alcoxi $C_{1–3}$.

En algunas formas de realización:

cada Cy está seleccionado, de modo independiente, de un anillo azetidina, un anillo pirazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un R^{3b} seleccionado de Cy^1, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy^1, halo, CN, OH, alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ y $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

Cy^1 es cicloalquilo $C_{3–6}$ o heterocicloalquilo de 4–7 miembros;

cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente; y

cada R^{11} es, de modo independiente, OH o alcoxi $C_{1–3}$.

En algunas formas de realización:

cada Cy está seleccionado, de modo independiente, de cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R^{3b} seleccionados, de modo independiente, de Cy^1, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy^1, halo, CN, OH, alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ y $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

Cy^1 es cicloalquilo $C_{3–6}$ o heterocicloalquilo de 4–7 miembros;

cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente; y

cada R^{11} es, de modo independiente, OH, CN, halo, alquilo $C_{1–3}$, haloalquilo $C_{1–3}$, HO–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$, haloalcoxi $C_{1–3}$, amino, alquil $C_{1–3}$–amino, di(alquil $C_{1–3}$)amino, carbamilo, alquil $C_{1–3}$–carbamilo o di(alquil $C_{1–3}$)carbamilo.

En algunas formas de realización:

cada Cy está seleccionado, de modo independiente, de un anillo azetidina, un anillo pirazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un R^{3b} seleccionado de Cy^1, –(alquilen C_{1-3})–Cy^1, halo, CN, OH, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ y $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

Cy^1 es cicloalquilo C_{3-6} o heterocicloalquilo de 4–7 miembros;

cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente; y

cada R^{11} es, de modo independiente, OH, CN, halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, HO–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, amino, alquil C_{1-3}–amino, di(alquil C_{1-3})amino, carbamilo, alquil C_{1-3}–carbamilo o di(alquil C_{1-3})carbamilo.

En algunas formas de realización, R^4 es halo, CN o alquilo C_{1-4}.

En algunas formas de realización, R^4 es F, Cl, CN o metilo.

En algunas formas de realización, R^4 es F.

En algunas formas de realización, R^4 es Cl.

En algunas formas de realización, R^4 es CN.

En algunas formas de realización, R^4 es metilo.

En algunas formas de realización, R^5 es halo o CN.

En algunas formas de realización, R^5 es Cl.

En algunas formas de realización, R^6 es H.

En algunas formas de realización, R^7 es H.

En algunas formas de realización, R^8 es H, halo, CN, alquilo C_{1-6} o Cy^2; en donde Cy^2 está seleccionado de cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5–6 miembros y heterocicloalquilo de 4–7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente.

En algunas formas de realización, R^8 es H, halo, CN, alquilo C_{1-6} o Cy^2; en donde Cy^2 está seleccionado de cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5–6 miembros o heterocicloalquilo de 4–7 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 R^{11} seleccionado de OH, CN, halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, HO–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi

C_{1-3}, amino, alquil C_{1-3}–amino, di(alquil C_{1-3})amino, carbamilo, alquil C_{1-3}–carbamilo y di(alquil C_{1-3})carbamilo.

En algunas formas de realización, R^8 es H, halo, CN, metilo o Cy^2; en donde Cy^2 está seleccionado de ciclopropilo, fenilo, un anillo pirazol, un anillo piridina o un anillo pirimidina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 R^{11} seleccionado de OH, CN, fluoro, metilo, 2–hidroxietilo, dimetilcarbamilo, amino, metilcarbamilo y dimetilcarbamilo.

En algunas formas de realización, R^8 es H, metilo, F, Cl o I.

En algunas formas de realización, R^8 es metilo.

En algunas formas de realización, R^8 es H.

En algunas formas de realización, R^8 es F.

En algunas formas de realización, R^8 es Cl.

En algunas formas de realización, R^8 es I.

En algunas formas de realización, cada R^{11} es, de modo independiente, OH, CN, halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, HO–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, amino, alquil C_{1-3}–amino, di(alquil C_{1-3})amino, carbamilo, alquil C_{1-3}–carbamilo o di(alquil C_{1-3})carbamilo.

En algunas formas de realización, R^{8a} es H, halo, –CN, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6} o Cy^2.

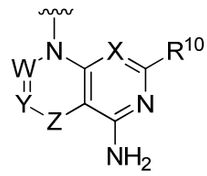
En algunas formas de realización, R^{8a} es H o halo.

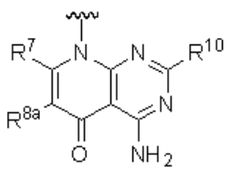
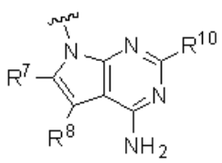
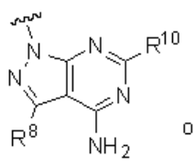
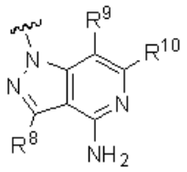
En algunas formas de realización, R^{8a} es H.

En algunas formas de realización, R^9 es H.

En algunas formas de realización, R^{10} es H.

En algunas formas de realización:

el resto  es:




o

;

R^1 es metilo;

R^2 es alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-3} o fenilo; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo;

R^3 es Cy o C(=O)NR^cR^d; en donde cada R^c y R^d está seleccionado, de modo independiente, de alquilo $C_{1–6}$;

Cy está seleccionado de cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{3b} seleccionados de modo independiente;

R^4 es halo, CN o alquilo $C_{1–4}$;

R^5 es halo o CN;

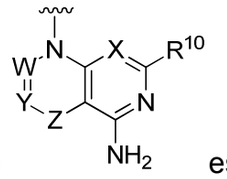
R^6, R^7, R^9 y R^{10} son cada uno H;

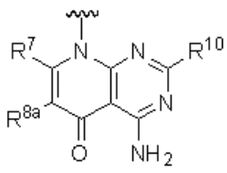
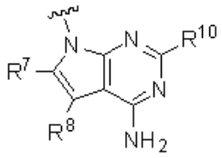
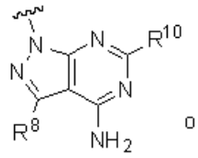
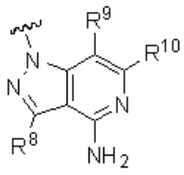
R^8 es H, halo, CN, alquilo $C_{1–6}$ o Cy^2; en donde Cy^2 está seleccionado de cicloalquilo $C_{3–6}$, fenilo, heteroarilo de 5–6 miembros y heterocicloalquilo de 4–7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

R^{8a} es H o halo; y

cada R^{11} es, de modo independiente, OH, CN, halo, alquilo $C_{1–3}$, haloalquilo $C_{1–3}$, HO–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$, haloalcoxi $C_{1–3}$, amino, alquil $C_{1–3}$–amino, di(alquil $C_{1–3}$)amino, carbamilo, alquil $C_{1–3}$–carbamilo o di(alquil $C_{1–3}$)carbamilo.

En algunas formas de realización:

el resto  es:




o

;

R^1 es metilo;

R^2 es alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–3}$ o fenilo; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo;

R^3 es Cy o C(=O)NR^cR^d; en donde cada R^c y R^d está seleccionado, de modo independiente, de alquilo $C_{1–6}$;

Cy está seleccionado de cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R^{3b} seleccionados, de modo independiente, de Cy^1, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy^1, halo, CN, OH, alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–6}$, haloalquilo

C_{1-6}, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ y $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

Cy^1 es cicloalquilo C_{3-6} o heterocicloalquilo de 4–7 miembros;

cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

R^4 es halo, CN o alquilo C_{1-4};

R^5 es halo o CN;

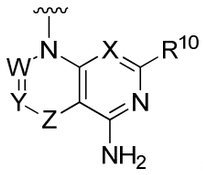
R^6, R^7, R^9 y R^{10} son cada uno H;

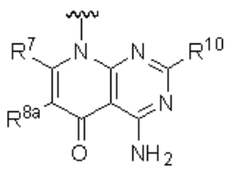
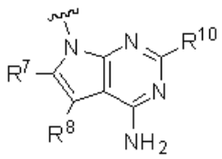
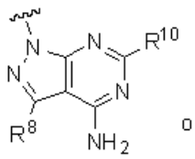
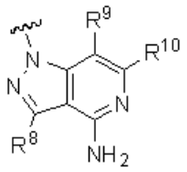
R^8 es H, halo, CN, alquilo C_{1-6} o Cy^2; en donde Cy^2 está seleccionado de cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5–6 miembros y heterocicloalquilo de 4–7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 grupo R^{11};

R^{8a} es H o halo; y

cada R^{11} es, de modo independiente, OH, CN, halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, HO–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, amino, alquil C_{1-3}–amino, di(alquil C_{1-3})amino, carbamilo, alquil C_{1-3}–carbamilo o di(alquil C_{1-3})carbamilo.

En algunas formas de realización:

el resto  es:




o

;

R^1 es metilo;

R^2 es alcoxi C_{1-3};

R^3 es Cy;

Cy está seleccionado de cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{3b} seleccionados de modo independiente;

R^4 es halo, CN o alquilo C_{1-4};

R^5 es halo o CN;

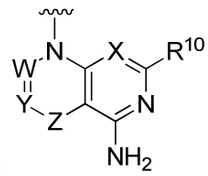
R^6, R^7, R^9 y R^{10} son cada uno H;

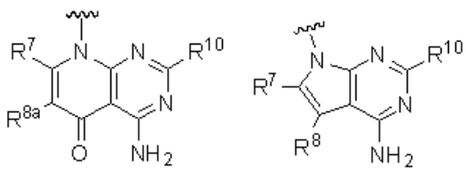
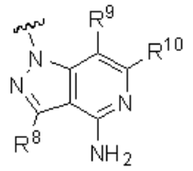
R^8 es H, halo, CN, alquilo $C_{1–6}$ o Cy^2; en donde Cy^2 está seleccionado de cicloalquilo $C_{3–6}$, fenilo, heteroarilo de 5–6 miembros y heterocicloalquilo de 4–7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

R^{8a} es H o halo; y

cada R^{11} es, de modo independiente, OH, CN, halo, alquilo $C_{1–3}$, haloalquilo $C_{1–3}$, HO–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$, haloalcoxi $C_{1–3}$, amino, alquil $C_{1–3}$–amino, di(alquil $C_{1–3}$)amino, carbamilo, alquil $C_{1–3}$–carbamilo o di(alquil $C_{1–3}$)carbamilo.

En algunas formas de realización:

el resto  es:

 o  ;

R^1 es metilo;

R^2 es fenilo; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo;

R^3 es $C(=O)NR^cR^d$; en donde cada R^c y R^d está seleccionado, de modo independiente, de alquilo $C_{1–6}$;

Cy está seleccionado de cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{3b} seleccionados de modo independiente;

R^4 es halo, CN o alquilo $C_{1–4}$;

R^5 es halo o CN;

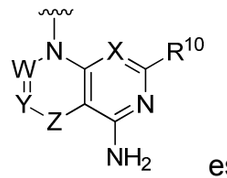
R^6, R^7, R^9 y R^{10} son cada uno H;

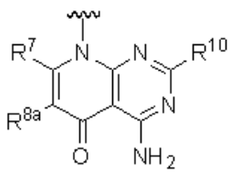
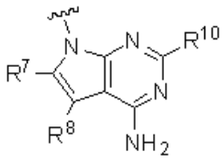
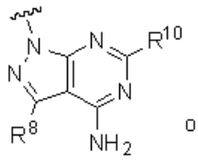
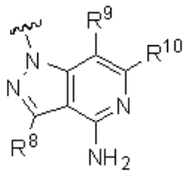
R^8 es H, halo, CN, alquilo $C_{1–6}$ o Cy^2; en donde Cy^2 está seleccionado de cicloalquilo $C_{3–6}$, fenilo, heteroarilo de 5–6 miembros y heterocicloalquilo de 4–7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

R^{8a} es H o halo; y

cada R^{11} es, de modo independiente, OH, CN, halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, HO–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, amino, alquil C_{1-3}–amino, di(alquil C_{1-3})amino, carbamilo, alquil C_{1-3}–carbamilo o di(alquil C_{1-3})carbamilo.

En algunas formas de realización:

el resto  es:

   o  ;

R^1 es metilo;

R^2 es alcoxi C_{1-3};

R^3 es Cy;

Cy está seleccionado de cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R^{3b} seleccionados, de modo independiente, de Cy^1, –(alquilen C_{1-3})–Cy^1, halo, CN, OH, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ y $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

Cy^1 es cicloalquilo C_{3-6} o heterocicloalquilo de 4–7 miembros;

cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

R^4 es halo, CN o alquilo C_{1-4};

R^5 es halo o CN;

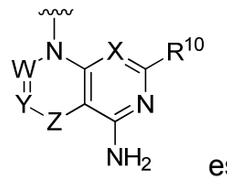
R^6, R^7, R^9 y R^{10} son cada uno H;

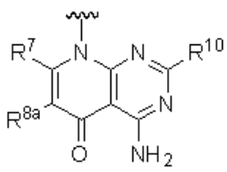
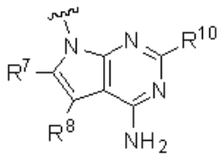
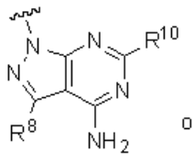
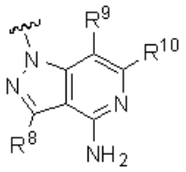
R^8 es H, halo, CN, alquilo C_{1-6} o Cy^2; en donde Cy^2 está seleccionado de cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5–6 miembros y heterocicloalquilo de 4–7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 grupo R^{11};

R^{8a} es H o halo; y

cada R^{11} es, de modo independiente, OH, CN, halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, HO–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, amino, alquil C_{1-3}–amino, di(alquil C_{1-3})amino, carbamilo, alquil C_{1-3}–carbamilo o di(alquil C_{1-3})carbamilo.

En algunas formas de realización:

el resto  es:

   o  ;

R^1 es metilo;

R^2 es fenilo; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo;

R^3 es $C(=O)NR^cR^d$; en donde cada R^c y R^d está seleccionado, de modo independiente, de alquilo C_{1-6};

Cy está seleccionado de cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R^{3b} seleccionados, de modo independiente, de Cy^1, –(alquilen C_{1-3})–Cy^1, halo, CN, OH, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ y $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

Cy^1 es cicloalquilo C_{3-6} o heterocicloalquilo de 4–7 miembros;

cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

R^4 es halo, CN o alquilo C_{1-4};

R^5 es halo o CN;

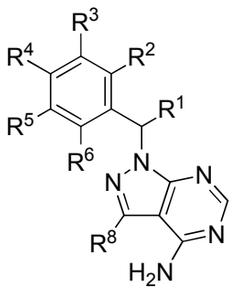
R^6, R^7, R^9 y R^{10} son cada uno H;

R^8 es H, halo, CN, alquilo C_{1-6} o Cy^2; en donde Cy^2 está seleccionado de cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5–6 miembros y heterocicloalquilo de 4–7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 grupo R^{11};

R^{8a} es H o halo; y

cada R^{11} es, de modo independiente, OH, CN, halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, HO–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, amino, alquil C_{1-3}–amino, di(alquil C_{1-3})amino, carbamilo, alquil C_{1-3}–carbamilo o di(alquil C_{1-3})carbamilo.

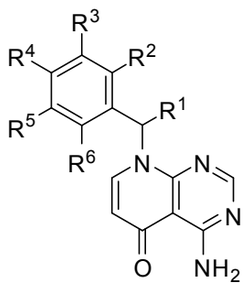
En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la fórmula II:



II

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

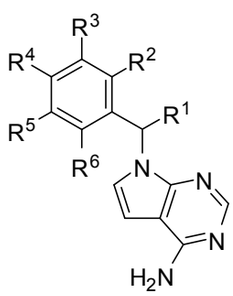
En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la fórmula III:



III

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

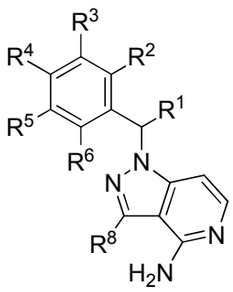
En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la fórmula IV:



IV

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

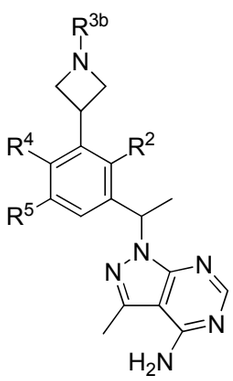
En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la fórmula V:



V

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

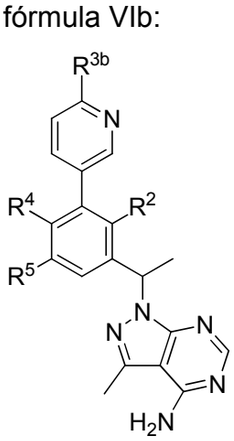
En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la fórmula VIa:



VIa

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

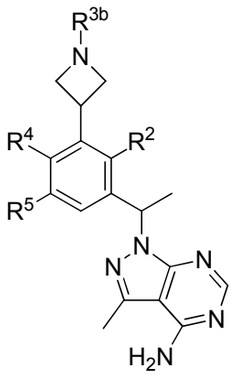
En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la fórmula VIb:



VIb

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la fórmula VIa:



VIa

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en donde:

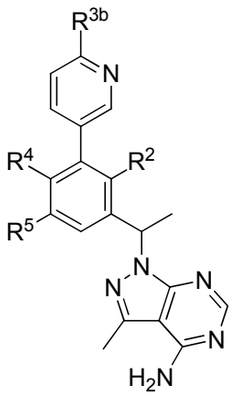
R^2 es metoxi o etoxi;

R^{3b} es alquilo C_{1-6}, opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados, de modo independiente, de F, OH y grupos alcoxi C_{1-3};

R^4 es F, CN, metilo o etilo; y

R^5 es F, Cl, metilo o etilo.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la fórmula VIb:



VIb

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en donde:

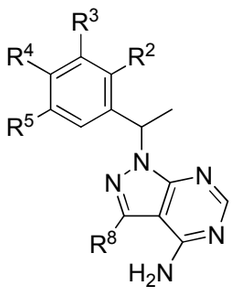
R^2 es metoxi o etoxi;

R^{3b} es $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$;

R^4 es F, CN, metilo o etilo; y

R^5 es F, Cl, metilo o etilo.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la fórmula IIa:



IIa

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en donde:

R^2 es alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–3}$ o fenilo; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo;

R^3 es Cy o $C(=O)NR^cR^d$; en donde cada R^c y R^d está seleccionado, de modo independiente, de alquilo $C_{1–6}$;

Cy está seleccionado de cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R^{3b} seleccionados, de modo independiente, de Cy^1, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy^1, halo, CN, OH, alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ y $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

Cy^1 es cicloalquilo $C_{3–6}$ o heterocicloalquilo de 4–7 miembros;

cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

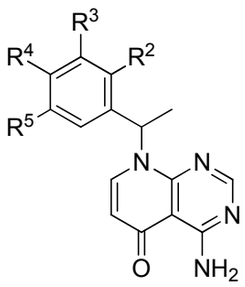
R^4 es halo, CN o alquilo $C_{1–4}$;

R^5 es halo o CN;

R^8 es H, halo, CN, alquilo $C_{1–6}$ o Cy^2; en donde Cy^2 está seleccionado de cicloalquilo $C_{3–6}$, fenilo, heteroarilo de 5–6 miembros y heterocicloalquilo de 4–7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 grupo R^{11}; y

cada R^{11} es, de modo independiente, OH, CN, halo, alquilo $C_{1–3}$, haloalquilo $C_{1–3}$, HO–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$, haloalcoxi $C_{1–3}$, amino, alquil $C_{1–3}$–amino, di(alquil $C_{1–3}$)amino, carbamilo, alquil $C_{1–3}$–carbamilo o di(alquil $C_{1–3}$)carbamilo.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de IIIa:



IIIa

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en donde:

R^2 es alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–3}$ o fenilo; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo;

R^3 es Cy o $C(=O)NR^cR^d$; en donde cada R^c y R^d está seleccionado, de modo independiente, de alquilo $C_{1–6}$;

Cy está seleccionado de cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R^{3b} seleccionados, de modo independiente, de Cy^1, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy^1, halo, CN, OH, alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ y $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

Cy^1 es cicloalquilo $C_{3–6}$ o heterocicloalquilo de 4–7 miembros;

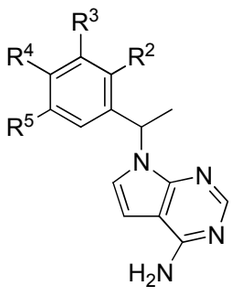
cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

R^4 es halo, CN o alquilo $C_{1–4}$;

R^5 es halo o CN; y

cada R^{11} es, de modo independiente, OH, CN, halo, alquilo $C_{1–3}$, haloalquilo $C_{1–3}$, HO–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$, haloalcoxi $C_{1–3}$, amino, alquil $C_{1–3}$–amino, di(alquil $C_{1–3}$)amino, carbamilo, alquil $C_{1–3}$–carbamilo o di(alquil $C_{1–3}$)carbamilo.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la fórmula IVa:



IVa

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en donde:

R^2 es alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–3}$ o fenilo; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo;

R^3 es Cy o $C(=O)NR^cR^d$; en donde cada R^c y R^d está seleccionado, de modo independiente, de alquilo $C_{1–6}$;

Cy está seleccionado de cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R^{3b} seleccionados, de modo independiente, de Cy^1, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy^1, halo, CN, OH, alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ y $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

Cy^1 es cicloalquilo $C_{3–6}$ o heterocicloalquilo de 4–7 miembros;

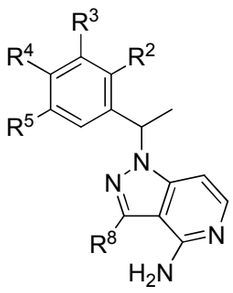
cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

R^4 es halo, CN o alquilo $C_{1–4}$;

R^5 es halo o CN; y

cada R^{11} es, de modo independiente, OH, CN, halo, alquilo $C_{1–3}$, haloalquilo $C_{1–3}$, HO–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$, haloalcoxi $C_{1–3}$, amino, alquil $C_{1–3}$–amino, di(alquil $C_{1–3}$)amino, carbamilo, alquil $C_{1–3}$–carbamilo o di(alquil $C_{1–3}$)carbamilo.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la fórmula Va:



Va

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en donde:

R^2 es alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–3}$ o fenilo; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo;

R^3 es Cy o $C(=O)NR^cR^d$; en donde cada R^c y R^d está seleccionado, de modo independiente, de alquilo $C_{1–6}$;

Cy está seleccionado de cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R^{3b} seleccionados, de modo independiente, de Cy^1, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy^1, halo, CN, OH, alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ y $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

Cy^1 es cicloalquilo $C_{3–6}$ o heterocicloalquilo de 4–7 miembros;

cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

R^4 es halo, CN o alquilo $C_{1–4}$;

R^5 es halo o CN;

R^8 es H, halo, CN, alquilo $C_{1–6}$ o Cy^2; en donde Cy^2 está seleccionado de cicloalquilo $C_{3–6}$, fenilo, heteroarilo de 5–6 miembros y heterocicloalquilo de 4–7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 grupo R^{11}; y

cada R^{11} es, de modo independiente, OH, CN, halo, alquilo $C_{1–3}$, haloalquilo $C_{1–3}$, HO–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$, haloalcoxi $C_{1–3}$, amino, alquil $C_{1–3}$–amino, di(alquil $C_{1–3}$)amino, carbamilo, alquil $C_{1–3}$–carbamilo o di(alquil $C_{1–3}$)carbamilo.

En las formas de realización anteriores para la fórmula IIa, IIIa, Iva o Va, R^2 es alcoxi $C_{1–3}$; y R^3 es Cy.

En las formas de realización anteriores para la fórmula IIa, IIIa, Iva o Va, R^2 es fenilo; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo; y R^3 es $C(=O)NR^cR^d$; en donde cada R^c y R^d está seleccionado, de modo independiente, de alquilo C_{1-6}.

En cualquiera de las formas de realización antes mencionadas, R^2 o R^3 comprende al menos un resto cíclico.

En algunas formas de realización, el compuesto es seleccionado de:

1–{1–[5–Cloro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–2–metoxi–4–metilfenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–{1–[3–(1–Acetilazetidin–3–il)–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–{1–[5–Cloro–2–metoxi–4–metil–3–(1–propionilazetidin–3–il)fenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–(1–{5–Cloro–3–[1–(ciclopropilmetil)azetidin–3–il]–2–metoxi–4–metilfenil}etil)–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–{1–[5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–(1–metilazetidin–3–il)fenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–{1–[5–Cloro–3–(1–etilazetidin–3–il)–2–metoxi–4–metilfenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–{1–[5–Cloro–3–(1–isobutilazetidin–3–il)–2–metoxi–4–metilfenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–{1–[3–(1–sec–butilazetidin–3–il)–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–(1–{5–Cloro–2–metoxi–3–[1–(2–metoxietil)azetidin–3–il]–4–metilfenil}etil)–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–N–metilazetidin–1–carboxamido;

5–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–{3–[1–(4–Amino–7*H*–pirrolo[2,3–d]pirimidin–7–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

1–{1–[5–Cloro–4–fluoro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–2–metoxifenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

5–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–{3–[1–(4–Amino–3–yodo–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–

cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

4–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

4–(3–(1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–*N*–metilpicolinamida;

4–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N*–(2–hidroxietil)piridin–2–carboxamido;

4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N*–(2–hidroxietil)–*N*–metilpiridin–2–carboxamido;

2–(4–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–1*H*–pirazol–1–il)etanol;

3'–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5'–cloro–3–fluoro–2'–metoxi–*N,N*,6'–trimetilbifenil–4–carboxamido;

3'–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5'–cloro–3–fluoro–2'–metoxi–*N*,6'–dimetilbifenil–4–carboxamido;

5–(3–(1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–*N*–(2–hidroxietil)picolinamida;

4–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N*–(2–hidroxietil)–*N*–metilpiridin–2–carboxamido;

5–{3–[1–(4–Amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5*H*)–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

4–Amino–8–(1–{5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–[5–(metilsulfonil)piridin–3–il]fenil}etil)pirido[2,3–d]pirimidin–5(8*H*)–ona;

5–{3–[1–(4–Amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5*H*)–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}nicotinonitrilo;

4–Amino–8–[1–(5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–piridin–3–ilfenil)etil]pirido[2,3–d]pirimidin–5(8*H*)–ona;

4–Amino–8–[1–(5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–pirimidin–5–ilfenil)etil]pirido[2,3–d]pirimidin–5(8*H*)–ona;

3'–[1–(4–Amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5*H*)–il)etil]–5'–cloro–2'–metoxi–*N,N*,6'–trimetilbifenil–3–carboxamido;

4–Amino–8–{1–[5–cloro–3–(5–fluoropiridin–3–il)–2–metoxi–4–metilfenil]etil}pirido[2,3–d]pirimidin–5(8*H*)–ona;

3'–[1–(4–Amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5*H*)–il)etil]–5'–cloro–2'–metoxi–*N,N*,6'–trimetilbifenil–3–sulfonamida;

5–{3–[1–(4–amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5*H*)–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N*–metilpiridin–2–carboxamido;

4–Amino–8–{1–[5–cloro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–2–metoxi–4–metilfenil]etil}pirido[2,3–d]pirimidin–5(8*H*)–ona;

4–Amino–8–{1–[5–cloro–2–etoxi–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–4–metilfenil]etil}pirido[2,3–d]pirimidin–5(8*H*)–ona;

5–{3–[1–(4–Amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5*H*)–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

6–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–4–cloro–*N*–etil–3',5'–difluoro–3–metilbifenil–2–carboxamido;

4–{3–[1–(4–amino–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

4–{3–[1–(4–amino–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N*–(2–hidroxietil)piridin–2–carboxamido;

4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–ciano–2–metoxi–6–metilfenil}–*N*–(2–hidroxietil)–*N*–metilpiridin–2–carboxamido;

5–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[4,3–*c*]piridin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–{3–[1–(4–Amino–5–metil–7*H*–pirrolo[2,3–*d*]pirimidin–7–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[5–(metilsulfonil)piridin–3–il]benzonitrilo;

5–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil)–N,N–dimetilpicolinamida;

5–{3–[1–(4–amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5H)–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido;

4–(1–(4–amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5H)–il)etil)–6–cloro–3–etoxi–2–(5–(metilsulfonil)piridin–3–il)benzonitrilo;

5–(3–{1–[4–amino–3–(3–fluorofenil)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–(3–{1–[4–amino–3–(1*H*–pirazol–4–il)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–(3–{1–[4–amino–3–(1–metil–1*H*–pirazol–4–il)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–(3–{1–[4–amino–3–(1–metil–1*H*–pirazol–3–il)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–(3–{1–[4–amino–3–(1*H*–pirazol–3–il)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–

il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–[3–(1–{4–amino–3–[1–(2–hidroxietil)–1*H*–pirazol–4–il]–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il}etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil]–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–{3–[1–(4–amino–3–ciclopropil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–{3–[1–(4–amino–3–ciano–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–(3–{1–[4–amino–3–(4–fluorofenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–{4–amino–1–[1–(5–cloro–3–{6–[(dimetilamino)carbonil]piridin–3–il}–2–etoxi–4–metilfenil)etil]–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–3–il}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–(3–{1–[4–amino–3–(5–cianopiridin–3–il)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–(3–{1–[4–amino–3–(2–aminopirimidin–5–il)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–{3–[1–(4–amino–3–{6–[(metilamino)carbonil]piridin–3–il}–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–{3–[1–(4–amino–3–piridin–4–il–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–{3–[1–(4–amino–3–piridin–3–il–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–{3–[1–(4–amino–3–{5–[(dimetilamino)carbonil]piridin–3–il}–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

1–{1–[5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–(1–oxetan–3–ilazetidin–3–il)fenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–(1–{5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–[1–(tetrahidro–2*H*–piran–4–il)azetidin–3–il]fenil}etil)–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilnicotinamida; y

5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las antes

mencionadas.

En algunas formas de realización, el compuesto está seleccionado de:

4–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–6–cloro–2–(1–(2–hidroxipropil)azetidin–3–il)–3–metoxibenzonitrilo;

4–((S)–1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–6–cloro–2–(1–((S)–2–hidroxipropil)azetidin–3–il)–3–metoxbenzonitrilo;

4–((R)–1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–6–cloro–2–(1–((S)–2–hidroxipropil)azetidin–3–il)–3–metoxibenzonitrilo;

4–((S)–1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–6–cloro–2–(1–((R)–2–hidroxipropil)azetidin–3–il)–3–metoxibenzonitrilo;

4–((R)–1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–6–cloro–2–(1–((R)–2–hidroxipropil)azetidin–3–il)–3–metoxibenzonitrilo;

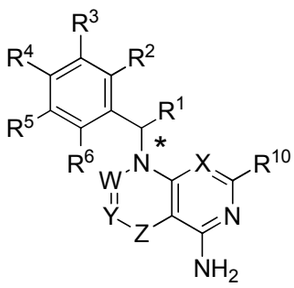
4–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–6–cloro–2–(1–(2–hidroxietil)azetidin–3–il)–3–metoxibenzonitrilo;

(S)–4–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–6–cloro–2–(1–(2–hidroxietil)azetidin–3–il)–3–metoxibenzonitrilo; y

(R)–4–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–6–cloro–2–(1–(2–hidroxietil)azetidin–3–il)–3–metoxibenzonitrilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los antes mencionados.

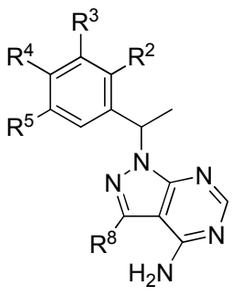
En algunas formas de realización, el carbono con asterisco en la fórmula I:



I

es un carbono quiral y dicho compuesto o dicha sal es el (S)–enantiómero.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la fórmula IIa:



IIa

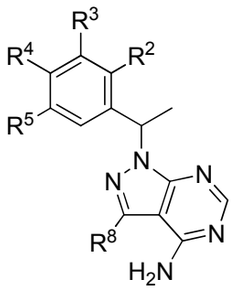
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^2 es metoxi, etoxi, $–OCHF_2$, metilo, –F o $–CHF_2$;

R^4 es metilo, Cl, F o CN; y

R^5 es metilo, Cl, F o CN.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la fórmula IIa:



IIa

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

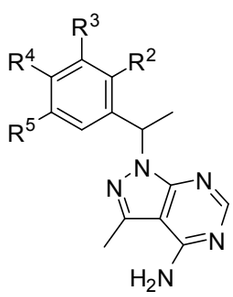
R^2 es metoxi, etoxi, $–OCHF_2$, metilo, –F o $–CHF_2$;

R^4 es metilo, Cl, F o CN;

R^5 es metilo, Cl, F o CN; y

R^8 es H, halo, CN, metilo o Cy^2; en donde dicho Cy^2 está seleccionado de ciclopropilo, fenilo, un anillo pirazol, un anillo piridina o un anillo pirimidina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 R^{11} seleccionado de OH, CN, fluoro, metilo, 2–hidroxietilo, dimetilcarbamilo, amino, metilcarbamilo y dimetilcarbamilo.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la fórmula IIb:



IIb

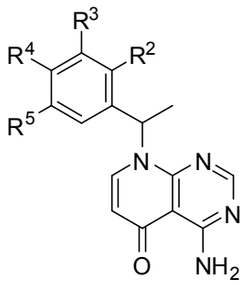
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^2 es metoxi, etoxi, $–OCHF_2$, metilo, –F o $–CHF_2$;

R^4 es metilo, Cl, F o CN; y

R^5 es metilo, Cl, F o CN.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la fórmula IIIa:



IIIa

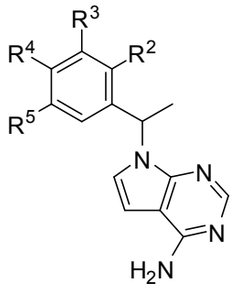
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^2 es metoxi, etoxi, $–OCHF_2$, metilo, –F o $–CHF_2$;

R^4 es metilo, Cl, F o CN; y

R^5 es metilo, Cl, F o CN.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la fórmula IVa:



IVa

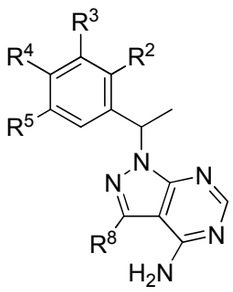
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^2 es metoxi, etoxi, $–OCHF_2$, metilo, –F o $–CHF_2$;

R^4 es metilo, Cl, F o CN; y

R^5 es metilo, Cl, F o CN.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la fórmula Va:



Va

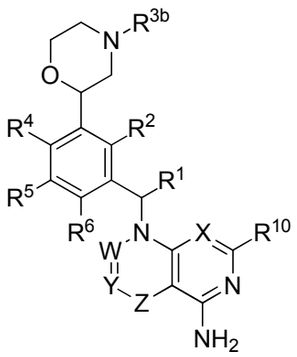
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^2 es metoxi, etoxi, $–OCHF_2$, metilo, –F o $–CHF_2$;

R^4 es metilo, Cl, F o CN; y

R^5 es metilo, Cl, F o CN.

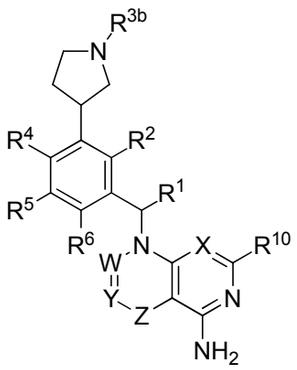
En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la fórmula VIII:



VIII

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la fórmula IX:

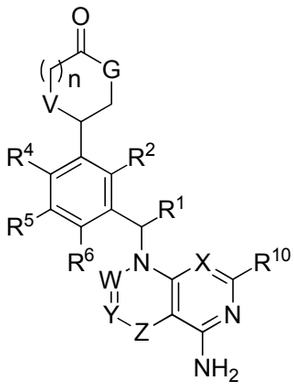


IX

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

También se apreciará que ciertas características de la invención, que se describen, por claridad, en el contexto de formas de realización separadas, se puedan proporcionar en combinación con una única forma de realización.

La presente solicitud también proporciona un compuesto de la fórmula VII:



VII

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

G es NH, n es 1 y V es O; o

G es NH, n es 0 y V es O o CH_2; o

G es O, n es 0 y V es NH;

X es CR^9 o N;

W es CR^7 o N;

Y es CR^8, CR^{8a} o N;

Z es un enlace o C(=O);

siempre que –W=Y–Z– sea $–CR^7=CR^8$, $–N=CR^8–$, $–CR^7=CR^{8a}–C(=O)–$, $–N=CR^{8a}–C(=O)–$ o $–CR^7=N–C(=O)–$;

R^1 es alquilo $C_{1–3}$;

R^2 es halo, alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, haloalcoxi $C_{1–6}$, fenilo o heteroarilo de 5–6 miembros; en donde dicho fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, OH, CN, alquilo $C_{1–4}$, alcoxi $C_{1–4}$ y haloalcoxi $C_{1–4}$;

R^4 es H, halo, OH, CN, alquilo $C_{1–4}$, haloalquilo $C_{1–4}$, alcoxi $C_{1–4}$ o haloalcoxi $C_{1–4}$;

R^5 es halo, OH, CN, alquilo $C_{1–4}$, haloalquilo $C_{1–4}$, alcoxi $C_{1–4}$, haloalcoxi $C_{1–4}$ o ciclopropilo;

R^6 es H, halo, OH, CN, alquilo $C_{1–4}$, haloalquilo $C_{1–4}$, alcoxi $C_{1–4}$ o haloalcoxi $C_{1–4}$;

R^7 es H o alquilo $C_{1–4}$;

R^8 es H, halo, –OH, –CN, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, Cy^2, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy^2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $OC(=O)R^{b2}$, $OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$,

$NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e})R^{b2}$, $C(=NR^{e})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, $S(=O)_2R^{b2}$ o $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

R^{8a} es H, halo, –CN, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, Cy^2, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy^2, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, $S(=O)_2R^{b2}$ o $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

R^{9} es H, halo, OH, CN, alquilo $C_{1–4}$, haloalquilo $C_{1–4}$, alcoxi $C_{1–4}$ o haloalcoxi $C_{1–4}$;

R^{10} es H o alquilo $C_{1–4}$;

cada R^{e} está seleccionado, de modo independiente, de H, CN, OH, alquilo $C_{1–4}$ y alcoxi $C_{1–4}$;

cada Cy^2 está seleccionado, de modo independiente, de cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5–6 miembros o heteroarilo bicíclico de 9–10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

cada R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} y R^{d2} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros están cada uno sustituidos, de modo opcional, con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

o R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con –OH o alquilo $C_{1–3}$; y

cada R^{11} está seleccionado, de modo independiente, de OH, NO_2, CN, halo, alquilo $C_{1–3}$, alquenilo $C_{2–3}$, alquinilo $C_{2–3}$, haloalquilo $C_{1–3}$, ciano–alquilo $C_{1–3}$, HO–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$–alquilo $C_{1–3}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, alcoxi $C_{1–3}$, haloalcoxi $C_{1–3}$, amino, alquil $C_{1–3}$–amino, di(alquil $C_{1–3}$)amino, tio, alquil $C_{1–3}$–tio, alquil $C_{1–3}$–sulfinilo, alquil $C_{1–3}$–sulfonilo, carbamilo, alquil $C_{1–3}$–carbamilo,

di(alquil $C_{1–3}$)carbamilo, carboxi, alquil $C_{1–3}$–carbonilo, alcoxi $C_{1–4}$–carbonilo, alquil $C_{1–3}$–carbonilamino, alquil $C_{1–3}$–sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil $C_{1–3}$–aminosulfonilo, di(alquil $C_{1–3}$)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquil $C_{1–3}$–aminosulfonilamino, di(alquil $C_{1–3}$)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquil $C_{1–3}$–aminocarbonilamino y di(alquil $C_{1–3}$)aminocarbonilamino.

En una forma de realización, el compuesto de la fórmula VII no son los compuestos de Ejemplos 310–311 y 323–325. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula VII está seleccionado de los compuestos de Ejemplos 310–311 y 323–325.

En algunas formas de realización, R^1 es metilo.

En algunas formas de realización, R^2 es alcoxi $C_{1–3}$.

En algunas formas de realización, R^4 es halo, CN o alquilo $C_{1–4}$.

En algunas formas de realización, R^4 es metilo.

En algunas formas de realización, R^5 es halo.

En algunas formas de realización, R^5 es cloro o fluoro.

En algunas formas de realización, R^6 es H.

En algunas formas de realización, R^8 es alquilo $C_{1–6}$.

En algunas formas de realización, R^8 es metilo.

En algunas formas de realización, R^{10} es H.

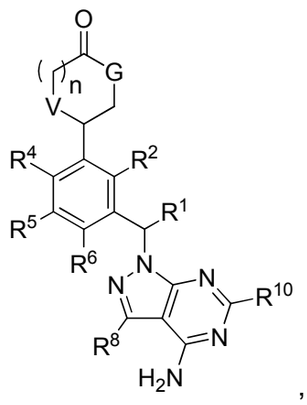
En algunas formas de realización, G es NH, n es 0 y V es O.

En algunas formas de realización, G es NH, n es 0 y V es CH_2.

En algunas formas de realización, G es NH, n es 1 y V es O.

En algunas formas de realización, G es O, n es 0 y V es NH.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula VIIa:

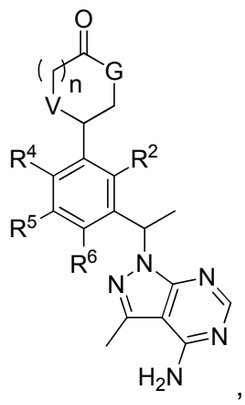


,

VIIa

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula VIIb:



,

VIIb

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas formas de realización:

G es NH;

n es 0;

V es O;

R^2 es alcoxi $C_{1–3}$;

R^4 es halo, CN o alquilo $C_{1–4}$;

R^5 es halo; y

R^6 es H.

En algunas formas de realización:

G es NH;

n es 0;

V es CH_2;

R^2 es alcoxi $C_{1–3}$;

R^4 es halo, CN o alquilo $C_{1–4}$;

R^5 es halo; y

R^6 es H.

En algunas formas de realización:

G es NH;

n es 1;

V es O;

R^2 es alcoxi $C_{1–3}$;

R^4 es halo, CN o alquilo $C_{1–4}$;

R^5 es halo; y

R^6 es H.

En algunas formas de realización:

G es O;

n es 0;

V es NH;

R^2 es alcoxi $C_{1–3}$;

R^4 es halo;

R^5 es halo; y

R^6 es H.

En algunas formas de realización, el compuesto es seleccionado de:

4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}pirrolidin–2–ona;

4–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–(2–oxo–1,3–oxazolidin–5–il)benzonitrilo;

6–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}morfolin–3–ona;

5–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–1,3–oxazolidin–2–ona;

4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}pirrolidin–2–ona;

4–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–(5–oxopirrolidin–3–il)benzonitrilo;

4–{3–[1–(4–amino–3–metil–*1H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}–1,3–oxazolidin–2–ona; y

5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}–1,3–oxazolidin–2–ona,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En algunas formas de realización, el compuesto está seleccionado de:

4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}pirrolidin–2–ona;

(S)–4–(3–((S)–1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)pirrolidin–2–ona;

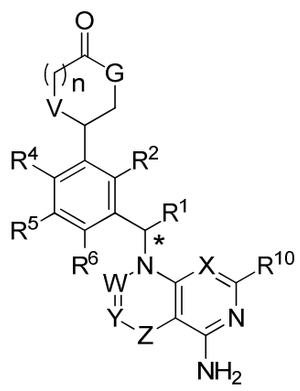
(R)–4–(3–((S)–1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)pirrolidin–2–ona;

(S)–4–(3–((R)–1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)pirrolidin–2–ona; y

(R)–4–(3–((R)–1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)pirrolidin–2–ona;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de las antes mencionadas.

En algunas formas de realización, el carbono con asterisco en la fórmula VII:



VII

es un carbono quiral y dicho compuesto o sal es el (S)–enantiómero.

Por el contrario, diversas características de la invención que se describen, por brevedad, en el contexto de una forma de realización individual, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación apropiada.

En distintos lugares de la presente memoria descriptiva, se describen sustituyentes de unión divalente. Se pretende específicamente que cada sustituyente de unión divalente incluya tanto las formas delanteras como inversas del sustituyente de unión. Por ejemplo, –NR(CR'R'')$_n$– incluye tanto –NR(CR'R'')$_n$– como –(CR'R'')$_n$NR–. Cuando la estructura claramente requiere un grupo de unión, se entiende que las variables de Markush enumeradas para tal grupo son grupos de unión.

La expresión "de n miembros", donde n es un número entero, típicamente describe la cantidad de átomos que forman el anillo en un resto donde la cantidad de átomos que forman el anillo es n. Por ejemplo, el piperidinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6-miembros, pirazolilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 5-miembros, piridilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6-miembros y 1,2,3,4–tetrahidro–naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10-miembros.

Tal como se usa en la presente, la frase "opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido. Tal como se usa en la presente, el término "sustituido" implica que un átomo de hidrógeno está eliminado y reemplazado por un sustituyente. Se ha de entender que la sustitución de un átomo dado está limitada por la valencia.

A lo largo de las definiciones, el término "$C_{n–m}$" indica un rango que incluye los puntos finales, en donde n y m son números enteros e indican la cantidad de carbonos. Los ejemplos incluyen $C_{1–4}$, $C_{1–6}$ y similares.

Tal como se usa en la presente, la expresión "alquilo $C_{n–m}$", empleada sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada, que tiene n a m carbonos. En algunas formas de realización, el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono o 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero sin limitación, grupos químicos tales como metilo, etilo, *n*–propilo, isopropilo, *n*–butilo, *ter*–butilo, isobutilo, *sec*–butilo; homólogos superiores tales como 2–metil–1–butilo, *n*–pentilo, 3–pentilo, *n*–hexilo, 1,2,2–trimetilpropilo, y similares.

Tal como se usa en la presente, "alquenilo $C_{n–m}$" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o varios enlaces dobles de carbono–carbono y que tienen n a m carbonos. En algunas formas de realización, el resto alquenilo contiene 2 a 6, 2 a 4 ó 2 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, *n*–propenilo, isopropenilo, *n*–butenilo, *sec*–butenilo, y similares.

Tal como se usa en la presente, "alquinilo $C_{n–m}$" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o varios enlaces triples de carbono–carbono y que tienen n a m carbonos. Los grupos alquinilo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, etinilo, propin–1–ilo, propin–2–ilo, y similares. En algunas formas de realización, el resto alquinilo contiene 2 a 6, 2 a 4 ó 2 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión "alquileno", empleada sola o en combinación con otras expresiones, se refiere a un grupo ligador de alquilo divalente. Ejemplos de grupos alquileno incluyen, pero sin limitación, etan–1,2–diílo, propan–1,3–diílo, propan–1,2–diílo, butan–1,4–diílo, butan–1,3–diílo, butan–1,2–diílo, 2–metil–propan–1,3–diílo y similares.

Tal como se usa en la presente, la expresión "alcoxi $C_{n–m}$", empleada sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula –O–alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n a m carbonos. Los grupos alcoxi de ejemplo incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n–propoxi e isopropoxi), t–butoxi, y similares. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión "alquil $C_{n–m}$–amino" se refiere a un grupo de la fórmula –NH(alquilo), en donde el grupo alquilo tiene n

a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alcoxi C_{n-m}–carbbonilo” se refiere a un grupo de la fórmula –C(O)O–alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alquil C_{n-m}–carbonilo” se refiere a un grupo de la fórmula –C(O)–alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alquil C_{n-m}–carbonilamino” se refiere a un grupo de la fórmula –NHC(O)–alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alquil C_{n-m}–sulfonilamino” se refiere a un grupo de la fórmula –$NHS(O)_2$–alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “aminosulfonilo” se refiere a un grupo de la fórmula –$S(O)_2NH_2$.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alquil C_{n-m}–aminosulfonilo” se refiere a un grupo de la fórmula –$S(O)_2NH$(alquilo), en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “di(alquil C_{n-m})aminosulfonilo” se refiere a un grupo de la fórmula –$S(O)_2N$(alquilo)$_2$, en donde cada grupo alquilo tiene, de modo independiente, n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, cada grupo alquilo tiene, de modo independiente, 1 a 6, 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “aminosulfonilamino” se refiere a un grupo de la fórmula –$NHS(O)_2NH_2$.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alquil C_{n-m}–aminosulfonilamino” se refiere a un grupo de la fórmula –$NHS(O)_2NH$(alquilo), en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “di(alquil C_{n-m})aminosulfonilamino” se refiere a un grupo de la fórmula –$NHS(O)_2N$(alquilo)$_2$,

en donde cada grupo alquilo tiene, de modo independiente, n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, cada grupo alquilo tiene, de modo independiente, 1 a 6, 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “aminocarbonilamino”, empleada sola o en combinación con otras expresiones, se refiere a un grupo de la fórmula –NHC(O)NH_2.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alquil $C_{n–m}$–aminocarbonilamino” se refiere a un grupo de la fórmula –NHC(O)NH(alquil), en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “di(alquil $C_{n–m}$)aminocarbonilamino” se refiere a un grupo de la fórmula –NHC(O)N(alquilo)$_2$, en donde cada grupo alquilo tiene, de modo independiente, n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, cada grupo alquilo tiene, de modo independiente, 1 a 6, 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alquil $C_{n–m}$–carbamilo” se refiere a un grupo de la fórmula –C(O)–NH(alquilo), en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “tio” se refiere a un grupo de la fórmula –SH.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alquil $C_{n–m}$–tio” se refiere a un grupo de la fórmula –S–alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alquil $C_{n–m}$–sulfinilo” se refiere a un grupo de la fórmula –S(O)–alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alquil $C_{n–m}$–sulfonilo” se refiere a un grupo de la fórmula –S(O)$_2$–alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “amino” se refiere a un grupo de la fórmula –NH_2.

Tal como se usa en la presente, la expresión “carbamilo” se refiere a un grupo de la fórmula –C(O)NH_2.

Tal como se usa en la presente, la expresión “carbonilo”, empleada sola o en combinación con otras expresiones, se refiere a un grupo –C(O)–.

Tal como se usa en la presente, la expresión “ciano–alquilo $C_{1–3}$” se refiere a un grupo de la fórmula –(alquilen $C_{1–3}$)–CN.

Tal como se usa en la presente, la expresión “HO–alquilo $C_{1–3}$” se refiere a un grupo de la fórmula –(alquilen $C_{1–3}$)–OH.

Tal como se usa en la presente, la expresión “alcoxi $C_{1–3}$–alquilo $C_{1–3}$” se refiere a un grupo de la fórmula –(alquilen $C_{1–3}$)–O(alquilo $C_{1–3}$).

Tal como se usa en la presente, la expresión “carboxi” se refiere a un grupo de la fórmula –C(O)OH.

Tal como se usa en la presente, la expresión “di(alquil $C_{n–m}$)amino” se refiere a un grupo de la fórmula –N(alquil)$_2$, en donde los dos grupos alquilo tienen cada uno, de modo independiente, n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, cada grupo alquilo tiene, de modo independiente, 1 a 6, 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “di(alquil $C_{n–m}$)carbamilo” se refiere a un grupo de la fórmula –C(O)N(alquilo)$_2$, en donde los dos grupos alquilo tienen cada uno, de modo independiente, n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, cada grupo alquilo tiene, de modo independiente, 1 a 6, 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, “halo” se refiere a F, Cl, Br o I. En algunas formas de realización, el grupo halo es F o Cl.

Tal como se usa en la presente, “haloalcoxi $C_{n–m}$” se refiere a un grupo de la fórmula –O–haloalquilo con n a m átomos de carbono. Un grupo haloalcoxi de ejemplo es OCF_3. En algunas formas de realización, el grupo haloalcoxi es sólo fluorado. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión “haloalquilo $C_{n–m}$”, empleada sola o en combinación con otras expresiones, se refiere a un grupo alquilo con un átomo de halógeno a 2s+1 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, donde “s” es la cantidad de átomos de carbono en el grupo alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo haloalquilo es sólo fluorado. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, “cicloalquilo” se refiere a hidrocarburos cíclicos no aromáticos que incluyen grupos alquilo y/o alquenilo ciclados. Los grupos cicloalquilo pueden incluir grupos mono– o policíclicos (por ejemplo, con

2, 3 ó 4 anillos fusionados) y espirociclos. Los grupos cicloalquilo pueden tener 3, 4, 5, 6 ó 7 carbonos formadores de anillos ($C_{3–7}$). Los átomos de carbono formadores de anillos de un grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfuro. Los grupos cicloalquilo también pueden incluir cicloalquilidenos. Los grupos cicloalquilo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, y similares. En algunas formas de realización, cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. También se incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o varios anillos aromáticos fusionados (es decir, con un enlace en común) con el anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de ciclopentano, ciclohexano, y similares. Un grupo cicloalquilo que contenía un anillo aromático fusionado puede estar unido a través de cualquier átomo formador de anillo que incluye un átomo formador de anillo del anillo aromático fusionado.

Tal como se usa en la presente, “heteroarilo” se refiere a un heterociclo aromático monocíclico o policíclico que tiene al menos un miembro de anillo heteroatómico seleccionado de azufre, oxígeno y nitrógeno. En algunas formas de realización, el anillo heteroarilo tiene 1, 2, 3 ó 4 miembros de anillo heteroatómico seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas formas de realización, cualquier N formador de anillo puede ser un N–óxido. En algunas formas de realización, el heteroarilo tiene 5–10 átomos de anillo y 1, 2, 3 ó 4 miembros de anillo heteroatómico seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas formas de realización, el heteroarilo tiene 5–6 átomos de anillo y 1 ó 2 miembros de anillo heteroatómico seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas formas de realización, el heteroarilp es un anillo heteroarilo de cinco miembros o de seis miembros.

Un anillo heteroarilo de cinco miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene cinco átomos de anillo en donde uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) átomos de anillo están seleccionados, de modo independiente, de N, O y S. Los heteroarilos de anillos de cinco miembros de ejemplo son tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3–triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3–tiadiazolilo, 1,2,3–oxadiazolilo, 1,2,4–triazolilo, 1,2,4–tiadiazolilo, 1,2,4–oxadiazolilo, 1,3,4–triazolilo, 1,3,4–tiadiazolilo y 1,3,4–oxadiazolilo.

Un anillo heteroarilo de seis miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene seis átomos de anillo en donde uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) átomos de anillo están seleccionados, de modo independiente, de N, O y S. Los heteroarilos de seis miembros de ejemplo son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

Un "heteroarilo $C_{9–10}$ bicíclico" es heteroarilo fusionado bicíclico que tiene 9 a 10 miembros del anillo.

Tal como se usa en la presente, "heterocicloalquilo" se refiere a heterociclos monocíclicos o policíclicos no aromáticos que tienen uno o varios heteroátomos formadores de anillos seleccionados de O, N o S. Incluidos en el heterocicloalquilo son grupos heterocicloalquilos monocíclicos de 4-, 5-, 6- y 7 miembros. Los grupos heterocicloalquilo también pueden incluir espirociclos. Los grupos heterocicloalquilo de ejemplo incluyen pirrolidin–2–ona, 1,3–isoxazolidin–2–ona, piranilo, tetrahidropuran, oxetanilo, azetidinilo, morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, azepanilo, benzazapeno, y similares. Los átomos de carbono formadores de anillos y heteroátomos de un grupo heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfuro (por ejemplo, C(O), S(O), C(S) o $S(O)_2$, etc.). El grupo heterocicloalquilo puede estar unido a través de un átomo de carbono formador de anillo o heteroátomo formador de anillo. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 3 enlaces dobles. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 2 enlaces dobles. También están incluidos en la definición de heterocicloalquilo restos que tienen uno o varios anillos aromáticos fusionados (es decir, con un enlace en común) con el anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de piperidina, morfolina, azepina, etc. Un grupo heterocicloalquilo con un anillo aromático fusionado se puede unir a través de un átomo formador de anillo que incluye un átomo formador de anillo del anillo aromático fusionado. En algunas formas de realización, el heterocicloalquilo tiene 4–10, 4–7 o 4–6 átomos de anillo con 1 ó 2 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre y que tiene uno o varios miembros oxidados del anillo.

En ciertos lugares, las definiciones o formas de realización se refieren a anillos específicos (por ejemplo, un anillo azetidina, un anillo piridina, etc.). A menos que se indique otra cosa, estos anillos se pueden unir a cualquier miembro del anillo, siempre que no se exceda la valencia del átomo. Por

ejemplo, un anillo azetidina se puede unir en cualquier posición del anillo, mientras que un anillo azetidin–3–ilo está unido en la posición 3.

Los compuestos descritos en la presente pueden ser asimétricos (por ejemplo, tienen unos o más estereocentros). Todos los estereoisómeros tales los enantiómeros y diastereómeros, a menos que se indique otra cosa, están destinados a quedar incluidos. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos para preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente inactivos son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, la resolución de mezclas racémicas o las síntesis estereoselectivas. También puede haber muchas formas geométricas de olefinas, dobles enlaces C=N, y similares, presentes en los compuestos descritos en la presente, y la presente la invención abarca la totalidad de tales isómeros estables. Se describen isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención, y se los puede aislar en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la configuración *(R)*. En algunas formas de realización, el compuesto tiene la configuración *(S)*.

La resolución de las mezclas racémicas de los compuestos puede efectuarse mediante cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la especialidad. Un método dado a título ejemplo incluye la recristalización fraccional en la que se utiliza un ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico ópticamente activo formador de sal. Los ácidos de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccional incluyen por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico y los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos tales como el ácido β–alcanforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccional incluyen las formas estereoisoméricamente puras de α–metilbencilamina (por ejemplo, las formas *S* y *R*, o las formas diastereoméricamente activas), 2–fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N–metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2–diaminociclohexano, y similares.

La resolución de las mezclas racémicas también puede llevarse a cabo mediante elución sobre una columna empacada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición de la

solución de elución adecuada la puede determinar una persona con pericia en la especialidad.

Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan del intercambio de un enlace simple con un enlace doble adyacente junto y migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total, Los ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen pares de cetona–enol, pares de amida – ácido imídico, pares de lactama – lactima, y formas anulares en las que un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1H– y 3H–imidazol, 1H–, 2H– y 4H–1,2,4–triazol, 1H– y 2H–isoindol, y 1H– y 2H–pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o estar estéricamente impedidas en una forma mediante una sustitución adecuada.

Los compuestos de la invención también pueden incluir la totalidad de los isótopos de átomos que se presentan en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

El término “compuesto”, tal como se lo utiliza en la presente tiene por objeto incluir la totalidad de los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, e isótopos de las estructuras ilustradas. Los compuestos identificados en la presente por nombre o estructura como una forma tautomérica particular pretenden incluir otras formas tautoméricas, a menos que se especifique otra cosa.

Todos los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden hallarse junto con otras sustancias tales como agua y solventes (por ejemplo, hidratos o solvatos), o pueden aislarse.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención, o las sales de los mismos, están sustancialmente aislados. Mediante la expresión “sustancialmente aislado” se da a entender que el compuesto se halla al menos parcialmente o sustancialmente separado con respecto al entorno en el que se ha formado o ha sido detectado. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 60%, por lo menos aproximadamente 70%, por lo menos aproximadamente 80%, por lo menos aproximadamente 90%, por lo menos aproximadamente 95%, por lo menos

aproximadamente 97%, o por lo menos aproximadamente 99% en peso, de los compuestos de la invención, o de las sales de los mismos. En la técnica se conocen métodos para aislar los compuestos y sus sales.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se emplea en la presente para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que dentro del sano criterio médico son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin una excesiva toxicidad, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, proporcional para una relación razonable entre riesgo y beneficio.

Las expresiones “temperatura ambiente” o “ta”, tal como se las utiliza en la presente, son conocidas en la técnica, y en términos generales se refieren a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura del ambiente en el que se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 20 ºC a aproximadamente 30 ºC.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Tal como se la utiliza en la presente, la expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a los derivados de los compuestos revelados en los que el compuesto progenitor ha sido modificado mediante la conversión de un ácido existente o parte base de manera de obtener su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos mineral u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto progenitor formado, por ejemplo, a partir de de ácidos inorgánicos u orgánicos, no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto progenitor que contiene una parte básica o ácido, mediante métodos químicos convencionales. En términos generales, es posible preparar tales sales haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de ambos; en terminales generales, se prefieren los medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, o butanol) o acetonitrilo (ACN). Pueden encontrarse listas de sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y

Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales se incorpora en su totalidad en la presente a título de referencia.

Síntesis

Los compuestos de la invención, inclusive sus sales, puedan prepararse mediante la utilización de las técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de las vías de síntesis conocidas.

Las reacciones para preparar los compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en solventes adecuados que pueden ser seleccionados rápidamente por una persona con pericia en el campo de la síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (los reactivos), los compuestos intermedios, o con los productos a la temperatura a la cual se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden hallarse en el intervalo entre el punto de congelación del solvente y la temperatura de ebullición del solvente. Es posible llevar a cabo una reacción determinada en un solvente o en una mezcla de más de un solvente. En función del paso de reacción particular, los solventes adecuados para un paso de reacción adecuado pueden ser seleccionados por una persona con pericia en la especialidad.

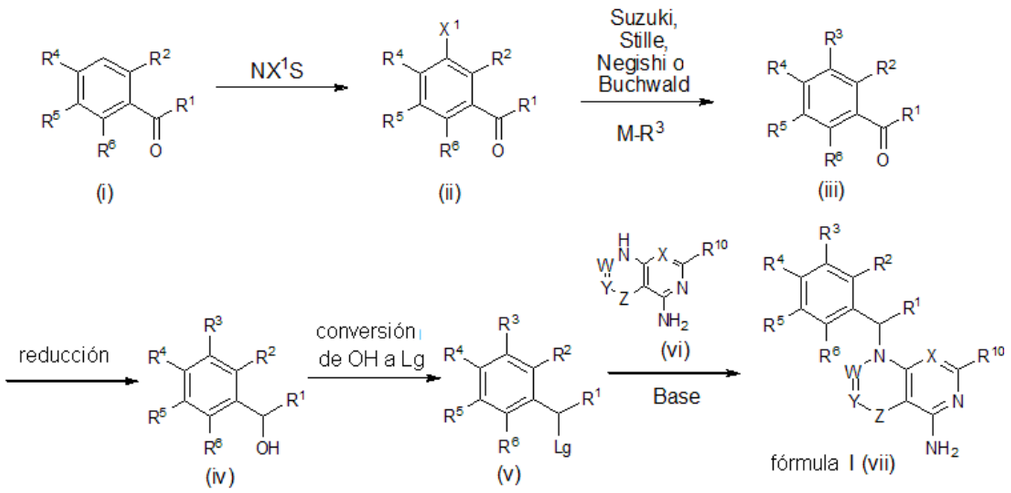
La preparación de los compuestos de la invención puede implica la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de proteger y de desproteger, y la selección de los grupos protectores adecuados, pueden ser determinadas fácilmente por una persona con pericia en la especialidad. La química de los grupos protectores puede hallarse, por ejemplo, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), que se incorpora en la presente en su totalidad, a título de referencia.

Es posible supervisar las reacciones de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la especialidad. Por ejemplo, la formación de producto puede ser supervisada mediante métodos espectroscópicos, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^{1}H o ^{13}C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV visible), espectrometría de masa, o métodos cromatográficos tales como HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), cromatografía líquida–espectroscopia de masa (LCMS) o cromatografía de capa fina (TLC). Los compuestos pueden ser purificados por los expertos en la técnica por medio de una variedad de métodos, incluyendo cromatografía líquida de alto rendimiento

(HPLC) (*"Preparative LC–MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization"* Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs *J. Combi. Chem.* **2004**, 6(6), 874–883, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad) y cromatografía en sílice de fase normal.

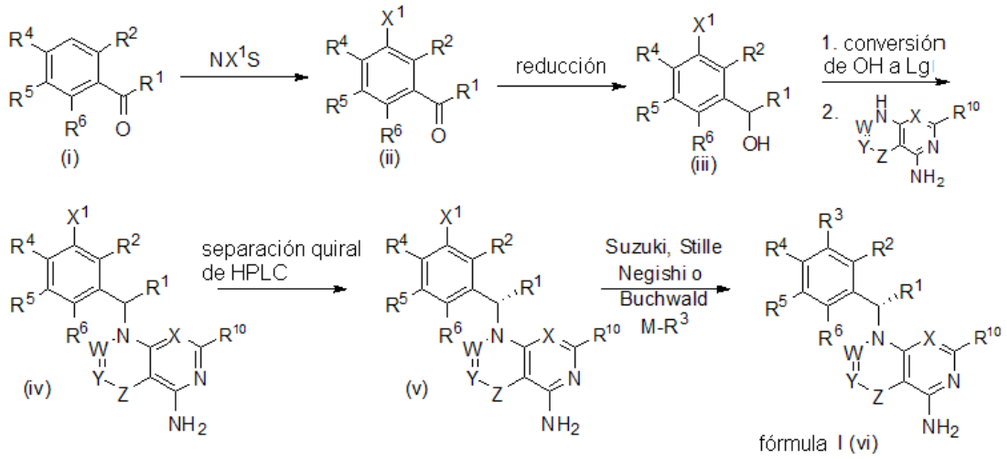
Por ejemplo, los compuestos de la fórmula I se pueden formar tal como se muestra en el Esquema I. El compuesto (i) se puede halogenar con *N*–clorosuccinamida, *N*–bromosuccinamida o *N*–yodosuccinamida para dar el compuesto (ii) donde X = Cl, Br o I. El grupo halo de (ii) se puede acoplar con R^3–M, donde M es un ácido borónico, éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, R^3–M es R^3–$B(OH)_2$, R^3–$Sn(Bu)_4$ o Zn–R^3), en condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato) o condiciones estándar de Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), para dar un derivado de la fórmula (iii). De modo alternativo, R^3–M puede ser una amina cíclica (donde M es H y está unida al nitrógeno de la amina) realizando el acoplamiento con el compuesto (ii) con calentamiento en condiciones básicas o de Buchwald (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de alcóxido)) para obtener la cetona (iii). La reducción de la cetona (iii) con un reactivo apropiado, tales como tetrahidroborato de sodio puede proporcionar el alcohol (iv) que se puede convertir en un derivado que lleva un grupo saliente (v), (por ejemplo, Lg es cloruro por reacción con cloruro cianúrico o mesilato por reacción con anhídrido metansulfónico). Finalmente, el compuesto (v) se puede hacer reaccionar con un heterociclo apropiado (vi) (por ejemplo, 3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina o 4–aminopirido[2,3–*d*]pirimidin–5(8*H*)–ona) en condiciones básicas (por ejemplo, NaH o $CsCO_3$ o K_2CO_3) para dar un compuesto de la fórmula I (vii).

Esquema I



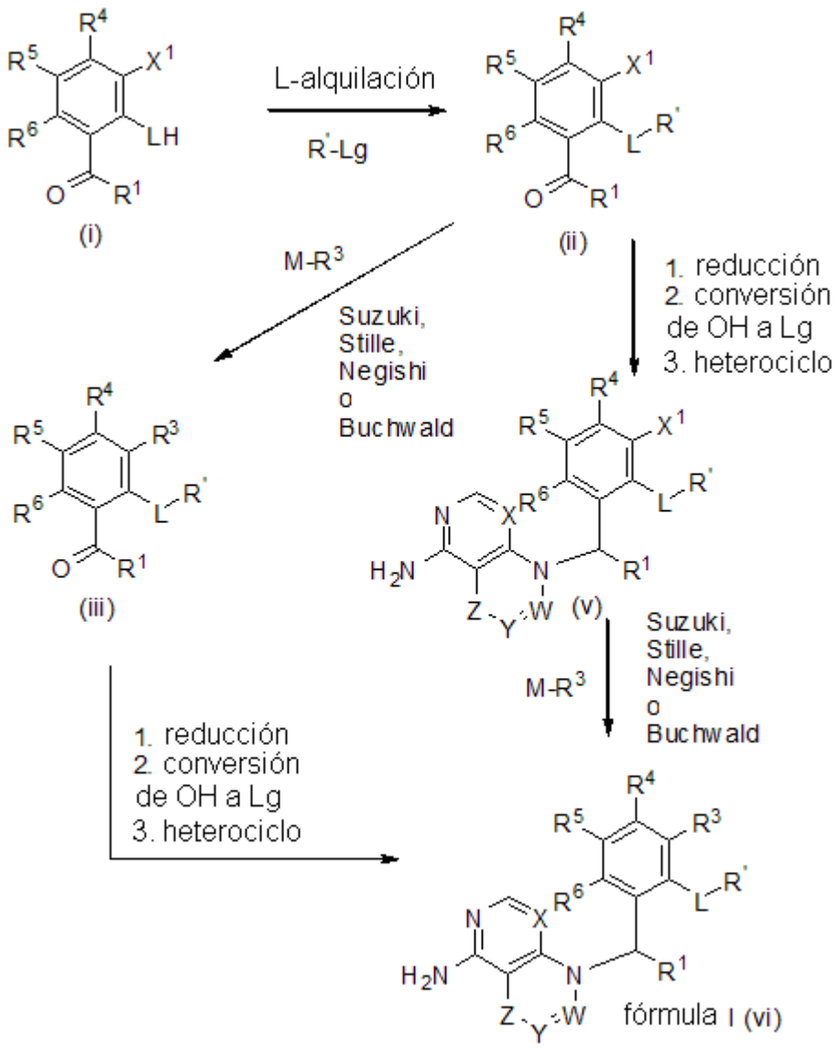
De modo alternativo, los compuestos de la fórmula I también se pueden formar tal como se muestra en el Esquema II. El compuesto de cetona (i) se puede halogenar con *N*–clorosuccinamida, *N*–bromosuccinamida o *N*–yodosuccinamida para dar el compuesto (ii) donde X^1 = Cl, Br o I. La cetona (ii) se puede reducir con un reactivo apropiado, tales como tetrahidroborato de sodio, para dar un alcohol (iii) que se puede convertir en un derivado que lleva un grupo saliente, (por ejemplo, Lg es cloruro por reacción con cloruro cianúrico o mesilato por reacción con anhídrido metansulfónico) y luego se hace reaccionar con un heterociclo para dar un derivado heterocíclico (iv). Los enantiómeros del compuesto (iv) se pueden separar por cromatografía quiral para obtener un enantiómero individual del compuesto heterocíclico (v). Finalmente, el grupo halo de (v) se puede acoplar con R^3–M, donde M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, R^3–M es R^3–$B(OH)_2$, R^3–$Sn(Bu)_4$ o Zn–R^3), en condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato) o condiciones estándar de Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), para dar un derivado de la fórmula I (vi).

Esquema II



Los compuestos de la fórmula I, en donde L es O, N o S, se pueden formar tal como se muestra en el Esquema III. Los tioles, fenoles o aminas (i) se pueden alquilar usando condiciones de Mitsunobu (por ejemplo, R'OH, DEAD, Ph_3P) o condiciones estándar de alquilación (R'–Lg, Lg = grupo saliente) para obtener derivados de tioéter, éter o alquilamina (ii), respectivamente. El grupo halo de (ii) se puede acoplar con R^3–M, donde M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, R^3–M es R^3–$B(OH)_2$, R^3–$Sn(Bu)_4$ o Zn–R^3) en condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato) o condiciones estándar de Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), para dar un derivado de la fórmula (iii). De modo alternativo, R^3–M puede ser una amina cíclica (donde M es H y se une con el nitrógeno de la amina) acoplando el compuesto (ii) por calentamiento en condiciones básicas o en condiciones de Buchwald (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)–paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de alcóxido)) para obtener compuestos de la fórmula (iii). La cetona (iii) se puede transformar usando métodos similares tal como se muestra en el Esquema I y II para obtener compuestos de la fórmula I (iv). De modo alternativo, la halo–cetona (ii) se puede transformar usando métodos similares tal como se muestra en el Esquema I y II para obtener intermediario de halo (v). El acoplamiento de Suzuki, Stille, Negishi o Buchwald de R^3–M con el intermediario de halo (v) por medio de métodos similares descritos en los esquemas I y II también pueden dar compuestos de la fórmula I (vi).

Esquema III

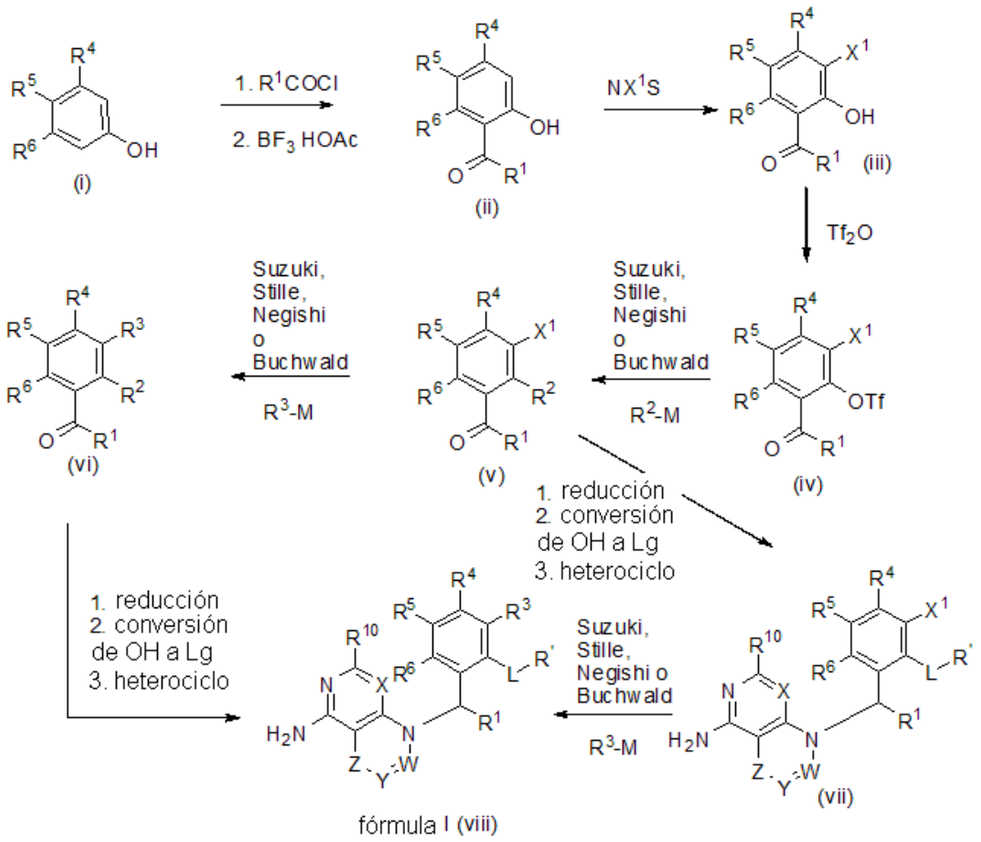


Los compuestos de la fórmula I se pueden formar tal como se muestra en el Esquema IV. El compuesto (i) se puede acilar con un reactivo de acilación apropiado (por ejemplo, R^1–COCl) para formar un éster que se puede rearmar en condiciones de ácidos de Lewis por ejemplo, complejo de BF_3/HOAc) para obtener la cetona (ii). La halogenación de cetona (ii) usando NX^1S (por ejemplo, NX^1S = *N*–clorosuccinamida, *N*–bromosuccinamida o *N*–yodosuccinamida) puede dar el compuesto (iii) donde X^1 = Cl, Br o I. El fenol se puede convertir en el triflato (iv) usando condiciones estándar (por ejemplo, Tf_2O). El grupo triflato de (iv) se puede acoplar con R^3–M, donde M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, R^3–M es R^3–$B(OH)_2$, R^3–$Sn(Bu)_4$ o Zn–R^3) en condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base

de bicarbonato o carbonato) o condiciones estándar de Negishi (por ejemplo, en presencia un catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), para dar un derivado de la fórmula (v). De modo alternativo, R^2–M puede ser una amina cíclica (donde M es H y se une con el nitrógeno de la amina) realizando el acoplamiento del compuesto (iv) por calentamiento en condiciones básicas o en condiciones de Buchwald (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de alcóxido)) para obtener la cetona (v). El grupo halo de (v) se puede acoplar con R^3–M, donde M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, R^3–M es R^3–$B(OH)_2$, R^3–$Sn(Bu)_4$ o Zn–R^3), en condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato)) para dar un derivado de la fórmula (vi). De modo alternativo, R^3–M puede ser una amina cíclica (donde M es H y se une con el nitrógeno de la amina) realizando el acoplamiento del compuesto (iv) por calentamiento en condiciones básicas o en condiciones de Buchwald (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de alcóxido)) para obtener la cetona (vi). La cetona (vi) se puede transformar usando métodos similares tal como se muestra en el Esquema I y II para obtener compuestos de la fórmula I (viii).

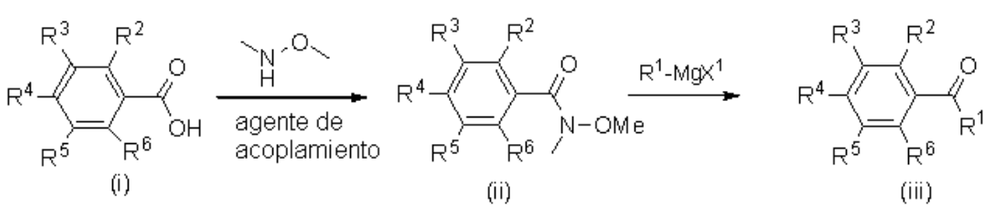
De modo alternativo, la halo–cetona (v) se puede transformar usando métodos similares tal como se muestra en el Esquema I y II para obtener intermediario de halo (vii). El acoplamiento de Suzuki, Stille, Negishi o Buchwald de M–R^3 con el compuesto (vii) por medio de métodos similares descritos en los esquemas I y II también pueden dar compuestos de la fórmula I (viii).

Esquema IV



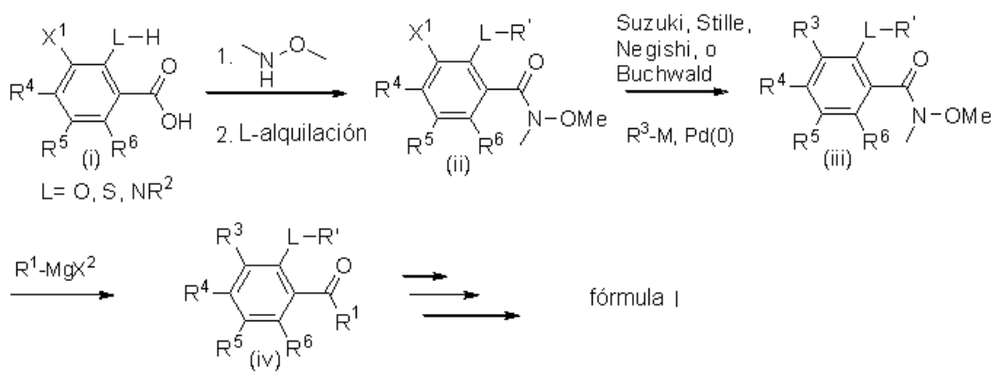
Las cetonas que se pueden usar en los procesos de los Esquemas I, II y III se pueden formar tal como se muestra en el Esquema V de abajo. El ácido carboxílico (i) se puede activar con un agente de acoplamiento (por ejemplo, HBTU, HATU o EDC) y luego se hace reaccionar con *N,O*–dimetilhidroxilamina para dar un derivado de N–metoxi–N–metilcarboxamido (ii). La amida (ii) luego se puede hacer reaccionar con un reactivo de Grignard de la fórmula R^1–MgX^1 (X^1 = halo) para dar una cetona (iii). La cetona (iii) se puede transformar usando métodos similares tal como se muestra en el Esquema I, II y III para obtener compuestos de la fórmula I.

Esquema V



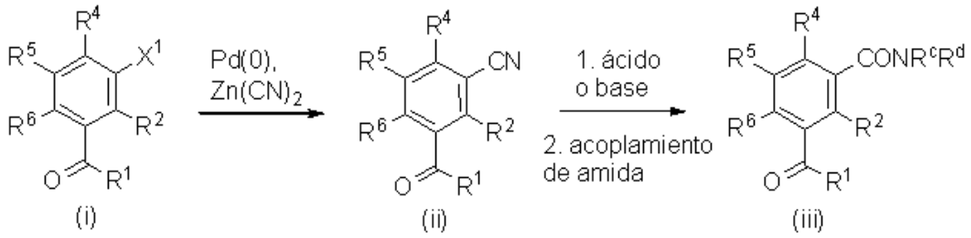
Las cetonas que se pueden usar en los procesos de los Esquemas I, II y III, también se pueden formar tal como se muestra en el Esquema VI de abajo. El ácido carboxílico (i) se puede activar con un agente de acoplamiento (por ejemplo HBTU o HATU) y luego se hace reaccionar con *N,O*–dimetilhidroxilamina para dar un *N*–metoxi–*N*–metilcarboxamido. Los tioles, fenoles o aminas se pueden alquilar usando condiciones de Mitsunobu (por ejemplo, R'OH, DEAD, Ph_3P) o condiciones estándar de alquilación (R'–Lg, Lg = grupo saliente) para obtener derivados de tioéter, éter o alquilamina (ii), respectivamente. El grupo halo de (ii) (X^1 es halo) se puede acoplar con R^3–M, donde M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, R^3–M es R^3–$B(OH)_2$, R^3–$Sn(Bu)_4$ o Zn–R^3), en condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato) o condiciones estándar de Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), para dar un derivado de la fórmula (iii). De modo alternativo, R^3–M puede ser una amina cíclica (donde M es H y se une con el nitrógeno de la amina) acoplando el compuesto (ii) por calentamiento en condiciones básicas o en condiciones de Buchwald (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de alcóxido)) para obtener amidas (iii). La reacción de compuesto (iii) con un reactivo de Grignard de la fórmula R^1–MgX^2 (X^2 = halo) puede dar el cetona (iv). La cetona (iv) se puede transformar usando métodos similares tal como se muestra en el Esquema I, II y III para obtener compuestos de la fórmula I.

Esquema VI



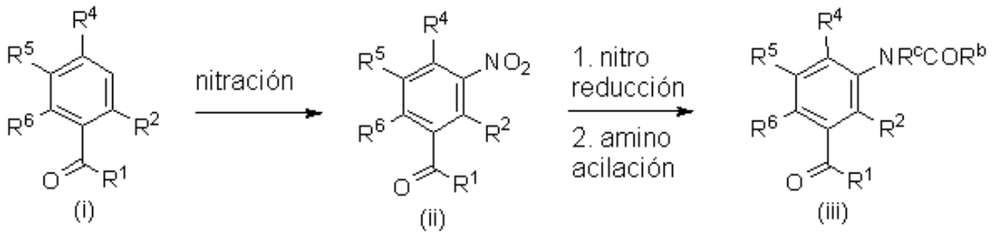
Los compuestos que se pueden usar en los procesos de los esquemas I–III también se pueden formar tal como se muestra en el Esquema VII. La halo–cetona (i) (X^1 es halo) se puede convertir en la ciano–cetona (ii) usando condiciones estándar de cianación (por ejemplo, Pd(0) y $Zn(CN)_2$). La hidrólisis del grupo ciano de (ii) en condiciones ácidas o básicas puede dar el ácido carboxílico que se puede acoplar con aminas usando un agente de acoplamiento (por ejemplo, HATU, HBTU, EDC) y aminas apropiadas (HNR^cR^d) para dar la amida (iii). En algunas formas de realización, R^c y R^d, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen se pueden ciclar opcionalmente para formar un grupo heterocicloalquilo de 4–7 miembros (proporcionando así compuestos en donde R^3 es $C(O)R^b$, en donde R^b es heterocicloalquilo de 4–7 miembros). La cetona de amida (iii) se puede transformar usando métodos similares tal como se muestra en el Esquema I, II y III para obtener compuestos de la fórmula I.

Esquema VII



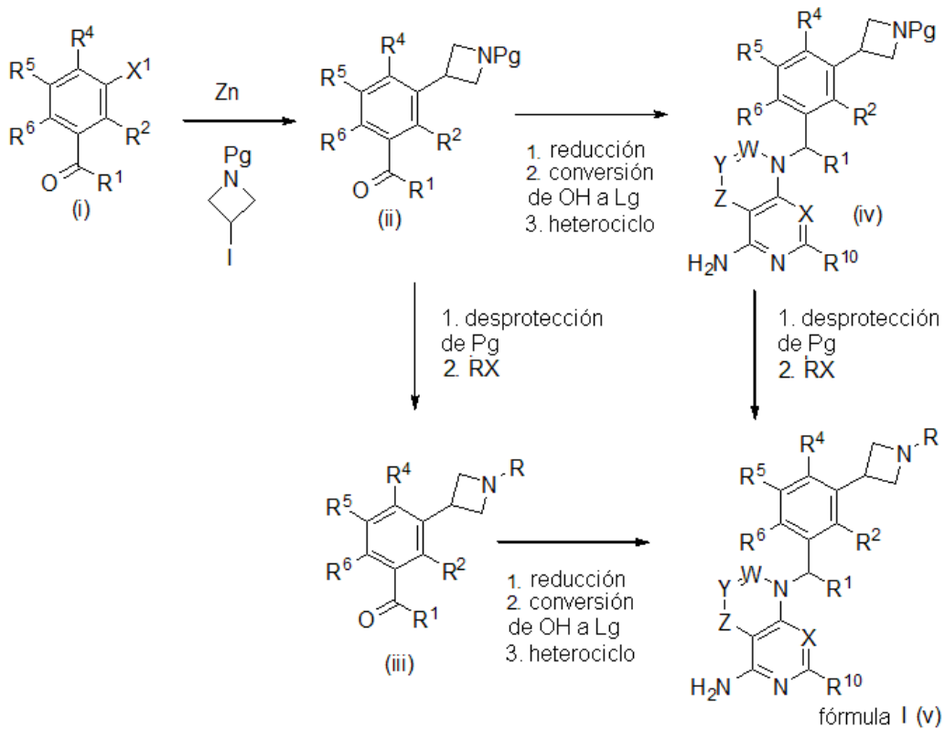
Los compuestos adicionales que se pueden usar en los procesos de los esquemas I–III se pueden formar tal como se muestra en el Esquema VIII. La cetona (i) se puede convertir en la nitro–cetona (ii) usando condiciones estándar de nitración (por ejemplo, HNO_3). La reducción del grupo nitro de (ii) en condiciones estándar (por ejemplo, Fe, Zn, H_2 over Pd/C) puede dar el compuesto amino que se puede acilar con agentes de acilación apropiados (por ejemplo, RC=OCl, ROC=OCl, SO_2Cl, RRNC=O) para dar cetona (iii). La cetona (iii) se puede transformar usando métodos similares tal como se muestra en el Esquema I, II y III para obtener compuestos de la fórmula I. En algunas formas de realización, R^c y R^d, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen se pueden ciclar opcionalmente para formar un grupo heterocicloalquilo de 4–7 miembros (proporcionando así compuestos en donde R^3 es $C(O)R^b$, en donde R^b es heterocicloalquilo de 4–7 miembros).

Esquema VIII



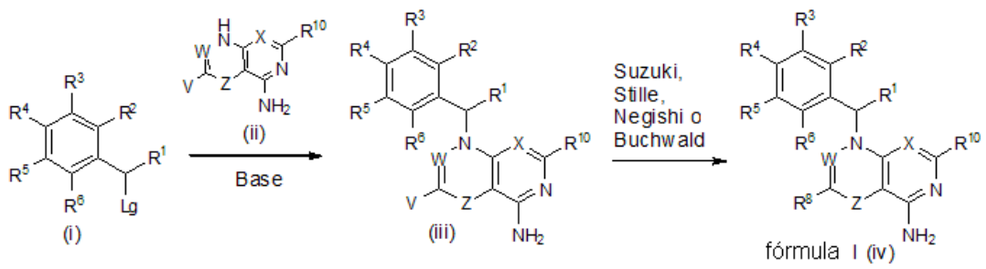
Las cetonas que se pueden usar en los procesos de Esquema I, II y III, también se pueden formar tal como se muestra en el Esquema IX de abajo. El grupo halo (por ejemplo, X^1 = I) de (i) se puede acoplar con un reactivo de zinc R^3–Zn (por ejemplo, tales como 3–yodoazetidin–1–carboxilato de ter–butilo con Zn en polvo) en condiciones estándar de Knochel/Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tales como tri–(2–furil)fosfina y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y 1,2–dibromoetano y clorotrimetilsilano) para dar un derivado de la fórmula (ii). La azetidina (ii) se puede desproteger (por ejemplo, Pg = Boc, usando TFA) y luego se hace reaccionar en condiciones de alquilación, acilación o aminación (por ejemplo, RX tales como R–Br, RCOCl, R–SO_2Cl, RN=C=O o RCHO y un agente de reducción) para obtener los derivados de cetona (iii) que se puede convertir en compuestos de la fórmula I (v) por medio de métodos similares mostrados en los esquemas I, II y III). De modo alternativo, la cetona (ii) se puede reducir con reactivos apropiados (catalizador de $NaBH_4$ o quiral de Corey CBS para dar predominantemente un isómero del alcohol), el alcohol resultante se puede convertir en un grupo saliente (por ejemplo, Lg es cloruro por reacción con cloruro cianúrico o mesilato por reacción con anhídrido metansulfónico) y luego el cloruro o mesilato se puede hacer reaccionar con un heterociclo apropiado (por ejemplo, similar a métodos mostrados en los esquemas I, II y III) para obtener derivados de la fórmula (iv). El grupo protector en la amina se puede eliminar en condiciones estándar y luego se hace reaccionar en condiciones de alquilación, acilación o aminación (por ejemplo, RX tales como R–Br, RCOCl, R–SO_2Cl, RN=C=O o RCHO y un agente de reducción) para dar compuestos de la fórmula I (v).

Esquema IX



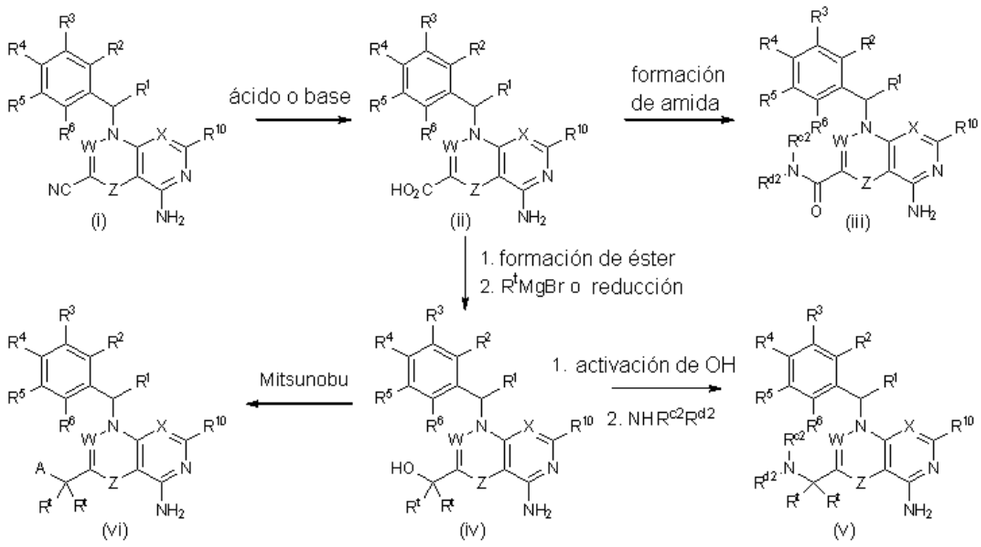
Los compuestos de la fórmula I también se pueden formar tal como se muestra en el Esquema X. El compuesto (i) se puede hacer reaccionar con un heterociclo halo–sustituido (ii) (por ejemplo, 3–yodo–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina o 4–amino–6–yodopirido[2,3–*d*]pirimidin–5(8*H*)–ona) en condiciones básicas (por ejemplo, NaH o $CsCO_3$ o K_2CO_3) para dar el compuesto (iii) donde V = Cl, Br o I. El grupo halo de (iii) se puede acoplar con R^3–M, donde M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, R^8–M es R^8–$B(OH)_2$, R^8–$Sn(Bu)_4$ o Zn–R^8), en condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato) o condiciones estándar de Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), para dar un derivado de la fórmula (iii). De modo alternativo, R^8–M puede ser una amina cíclica (donde M es H y se une con el nitrógeno de la amina) realizando el acoplamiento con el compuesto (iii) por calentamiento en condiciones básicas o en condiciones de Buchwald (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de alcóxido)) para obtener compuestos de la fórmula I (iv).

Esquema X



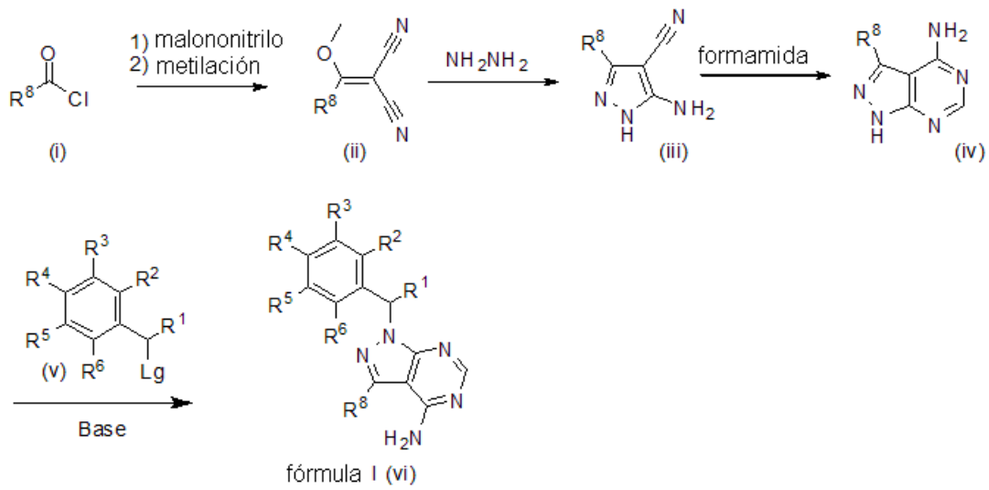
Los compuestos de la fórmula I también se pueden formar tal como se muestra en el Esquema XI. El derivado de ciano (i) se puede hidrolizar en el ácido (por ejemplo en presencia de ácido o base) para dar el correspondiente ácido (ii). El ácido carboxílico (ii) se puede acoplar con una amina (por ejemplo, $HNR^{c2}R^{d2}$ es dimetilamina) (iii) usando agentes de acoplamiento apropiados (por ejemplo HATU, HBTU, EDC) en presencia de una base, tales como TEA o DIEA para dar la amida (iii). El ácido carboxílico (ii) también se puede reducir en el alcohol (iv) donde R^t = H con un agente de reducción apropiado (por ejemplo LAH o $NaBH_4$) o se puede convertir en el éster y se puede hacer reaccionar con un reactivo de Grignard (por ejemplo R^tMgBr) o un alquil–litio (por ejemplo R^tLi) para dar los alcoholes secundarios o terciarios (iv). El alcohol (iv) se puede activar por conversión en un grupo saliente, tales como un haluro haciendo reaccionar con reactivos apropiados, tales como cloruro cianúrico y luego se hace reaccionar con una amina apropiada (por ejemplo $HNR^{c2}R^{d2}$) para dar los compuestos de la fórmula I (v). De modo alternativo, el alcohol (iv) se puede hacer reaccionar en condiciones de Mitsunobu (por ejemplo en presencia de DEAD, trifenilfosfina y un compuesto A (por ejemplo un fenol o heteroarilo que lleva un NH, por ejemplo imidazol) para dar los compuestos de la fórmula I (vi). Otras modificaciones serán obvias para un experto en el arte, a partir de los compuestos representados en el Esquema XI (por ejemplo, esterificación de alcoholes, etc.).

Esquema XI



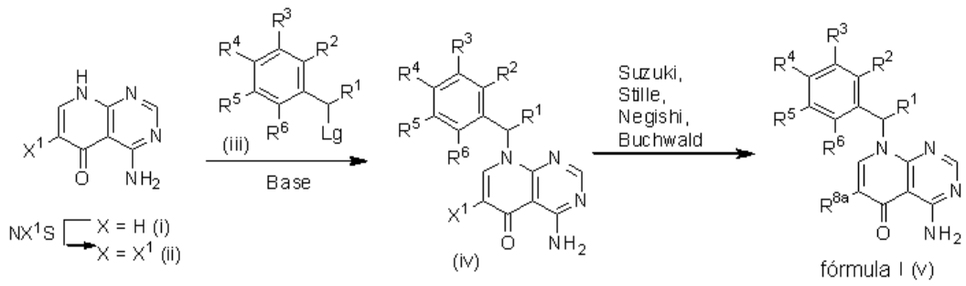
El compuesto de la fórmula I se puede sintetizar de un compuesto de cloruro de ácido (i) tal como se ilustra en el Esquema XII. La condensación de un cloruro de ácido (i) con malononitrilo en presencia de una base, tales como hidruro de sodio, puede dar un intermediario de dicianoenol, que puede ser *O*–metilado con un reactivo apropiado, tales como dimetilsulfato en presencia de una base apropiada, tales como bicarbonato de sodio, para obtener un éter enólico (ii). La reacción de éter enólico (ii) con diclorhidrato de hidrazina en presencia de una base apropiada, tales como trietilamina, puede dar un compuesto de pirazol (iii). El compuesto de pirazol (iii) se puede hacer reaccionar luego con formamida para dar pirazolopirimidina (iv). Finalmente, el compuesto (iv) se puede hacer reaccionar con el compuesto apropiado que lleva un grupo saliente (v) en condiciones básicas para dar un compuesto de la fórmula I (vi).

Esquema XII



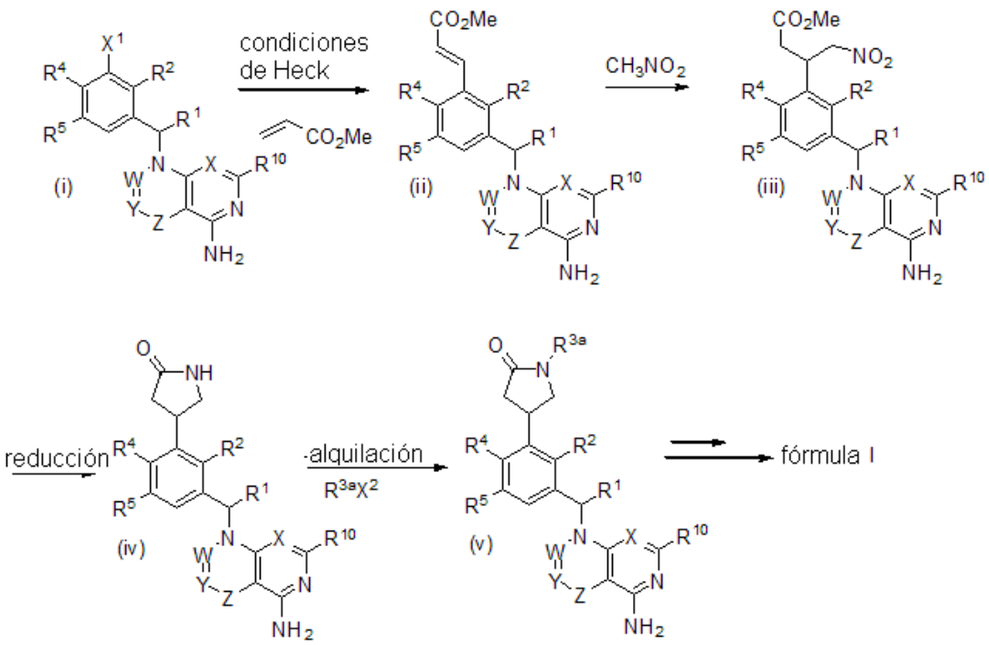
Los compuestos de la fórmula I se puede sintetizar de 4–aminopirido[2,3–*d*]pirimidin–5(8*H*)–ona (i) asequible en comercios. La halogenación de compuesto (i) con reactivos apropiados, tales como *N*–halosuccinamida (NX^1S, donde X^1 = Cl, Br o I) puede dar el correspondiente compuesto de halo (ii). La reacción del derivado de halo (ii) con un compuesto (iii) que lleva un grupo saliente en presencia de una base apropiada (por ejemplo diisopropiletilamina) puede dar el compuesto (iv). El compuesto de halo (iv) se puede acoplar con R^{8a}–M, donde M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, R^{8a}–M es R^{8a}–$B(OH)_2$, R^{8a}–$Sn(Bu)_4$ o Zn–R^{8a}), en condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato) o condiciones estándar de Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), para dar un derivado de la fórmula (iii). De modo alternativo, R^{8a}–M puede ser una amina cíclica (donde M es H y se une con el nitrógeno de la amina) realizando el acoplamiento del compuesto (iii) por calentamiento en condiciones básicas o en condiciones de Buchwald (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de alcóxido)) para obtener compuestos de la fórmula I (v).

Esquema XIII



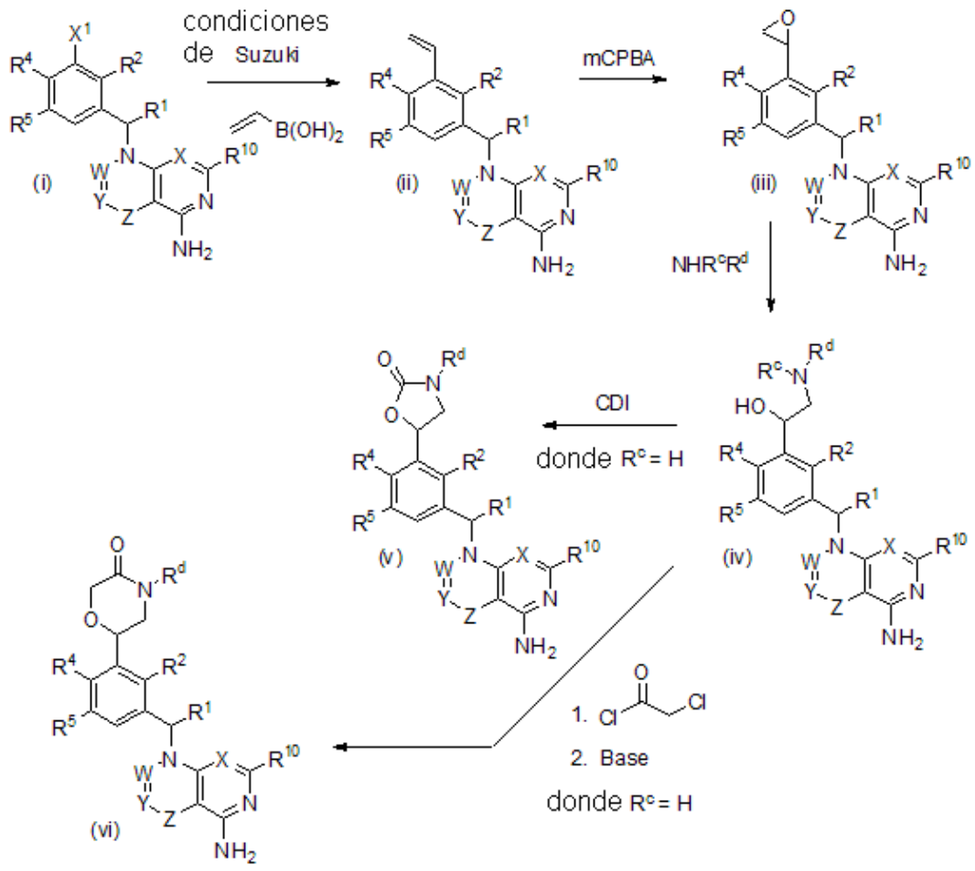
Los compuestos de la fórmula I también se pueden formar tal como se muestra en el Esquema XIV. El grupo halo, X^1, de (i) se puede acoplar con un alqueno (por ejemplo, acrilato o acrilamida) en condiciones estándar de Heck (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (II), tales como acetato de paladio) para dar un alqueno de la fórmula (ii). La reacción de alqueno (ii) con nitrometano en presencia de DBU puede dar el derivado de nitro (iii) which se puede reducir en condiciones estándar (por ejemplo, $NiCl_2$ / $NaBH_4$) para dar una amina libre que se cicla para formar lactama (iv). La lactama se pueden alquilar en condiciones estándar (por ejemplo, R^{3a}–X^2, donde X^2 = halo, en presencia de una base, tales como TEA o NaH) para dar una *N*–alquil–lactama (v). Los compuestos de la fórmula (v) y pirrolidinas derivados de la reducción de la lactama (v) con agentes de reducción apropiados, tales como $LiAlH_4$, se puede convertir en compuestos de la fórmula I usando las condiciones descritas en los esquemas I, II y III.

Esquema XIV



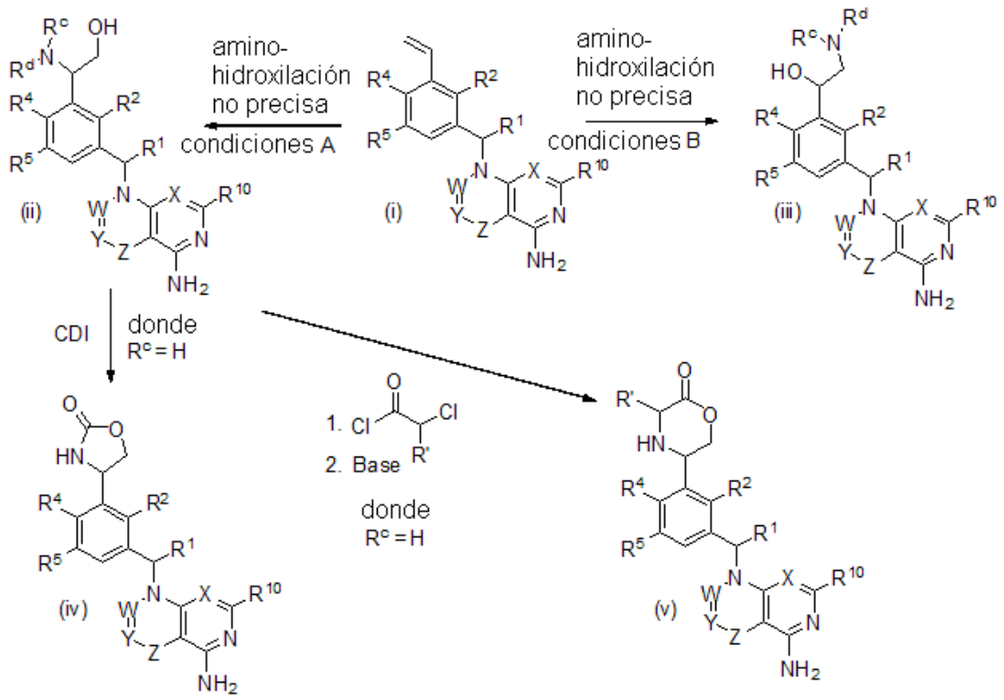
Los compuestos de la fórmula I también se pueden formar tal como se muestra en el Esquema XV. El grupo halo X^1 de (i) se puede acoplar con R^3–M, donde M es un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, R^3–M es $R^3B(OH)_2$; los materiales de partida apropiados no limitativos para generar R^3–M se muestran en el Esquema XII) en condiciones estándar de Suzuki (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)) para dar un alqueno de la fórmula (ii). La epoxidación del alqueno (ii) con *m*CPBA puede dar el epóxido (iii) que se puede hacer reaccionar con una amina secundaria o primaria (amina = NHR^cR^d; R^c = H para amina primaria) para dar compuestos amino de la fórmula (iv). Los derivados de amina secundaria o terciaria (iv) se pueden hacer reaccionar luego con carbonildiamidazol o fosgeno para formar una oxazolidinona (v) o un haluro de acetilo (por ejemplo, cloruro de cloro–acetilo en presencia de una base, tales como TEA) para dar el derivado de *N*–acilo que se puede convertir en el derivado de morfolinona (vi) después del tratamiento con una base (por ejemplo, NaH). Los compuestos de la fórmula (iv, v y vi) se pueden desproteger usando condiciones estándar (por ejemplo, compuestos protegidos con grupos THP se pueden tratar con un ácido, tales como TFA o HCl) para dar compuestos de la fórmula I.

Esquema XV



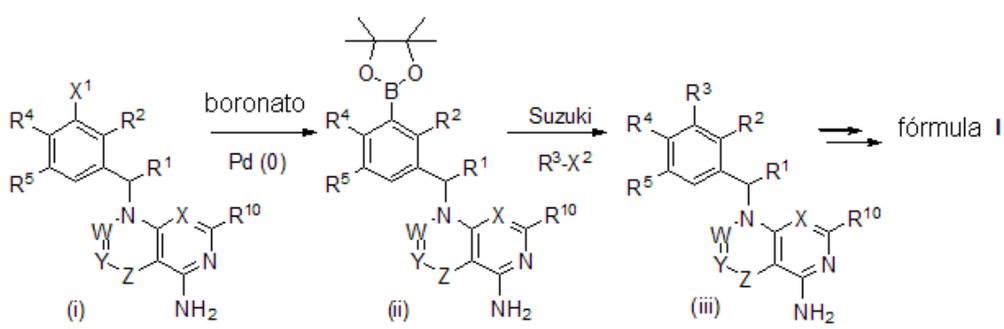
Los compuestos de la fórmula I también se pueden formar tal como se muestra en el Esquema XVI. La amino–hidroxilación no precisa de un alqueno de la fórmula (i) en condiciones apropiadas (A o B, tal como se describió en *JACS*, 2001, 123(9), 1862–1871 y *J. Org. Chem*, 2011, 76, 358–372) puede dar el isómero de amino–hidroxi (ii) o (iii). Los compuestos (ii) y (iii) se pueden hacer reaccionar con carbonildiamidazol o fosgeno para formar una oxazolidinona (iv) o un haluro de acetilo (por ejemplo, cloruro de cloro–acetilo en presencia de una base, tales como TEA) para dar un derivado de *N*–acilo que se puede convertir en el derivado de morfolinona (v) después del tratamiento con una base (por ejemplo, NaH). El isómero de amino–hidroxi (iii) alternativo se puede convertir en derivados de oxazolidinona y morfolinona tal como se muestra en el Esquema XV.

Esquema XVI



Los compuestos de la fórmula I se pueden sintetizar tal como se muestra en el Esquema XVII. El grupo halo (por ejemplo, X^1 = Cl, Br, I) de (i) se puede convertir en el éster boronato (ii) en condiciones estándar (por ejemplo, éster boronato de pinnacle en presencia de un catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)). El boronato (ii) se puede hacer reaccionar con un haluro de arilo o haluro de heteroarilo (por ejemplo, R^3–X^2) en condiciones de Suzuki (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base, tales como Na_2CO_3) para dar la fórmula (iii). La fórmula (iii) se puede convertir en la fórmula I usando las condiciones de reacción descritas en los esquemas I, II o III.

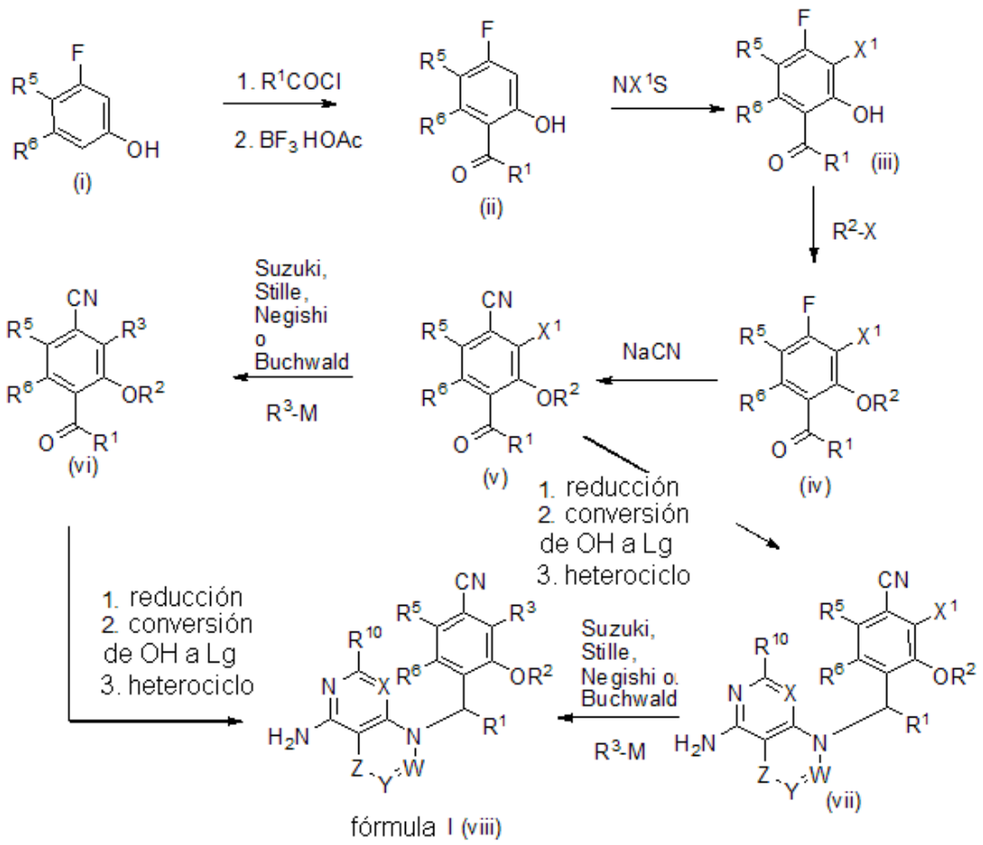
Esquema XVII



Los compuestos de la fórmula I, donde R^4 = F o CN, se pueden formar tal como se muestra en el Esquema XVIII. El compuesto (i) se puede acilar con un reactivo de acilación apropiado (por ejemplo, R^1–COCl) para formar un éster que se puede rearmar en condiciones de ácidos de Lewis (por ejemplo, complejo de BF_3/HOAc) para obtener la cetona (ii). La cetona (ii) se puede halogenar con *N*–clorosuccinamida, *N*–bromosuccinamida o *N*–yodosuccinamida para dar fenol (iii), donde X^1 = Cl, Br o I. El compuesto (iii) se pueden alquilar (por ejemplo R^2–X y una base, tales como NaH o Na_2CO_3; o en condiciones de Mitsunobu) para obtener el éter (iv). El grupo fluoro de (iv) se puede desplazar (por ejemplo, con NaCN o KCN) para dar el derivado de ciano (v). El grupo halo de (v) se puede acoplar con R^3–M, donde M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, R^3–M es R^3–$B(OH)_2$, R^3–$Sn(Bu)_4$ o Zn–R^3), en condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato) o condiciones estándar de Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)), para dar un derivado de la fórmula (vi). De modo alternativo, R^3–M puede ser una amina cíclica (donde M es H y se une con el nitrógeno de la amina) y se acopla con el compuesto (v) por calentamiento en condiciones básicas o en condiciones de Buchwald (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de alcóxido)) para obtener la cetona (vi). La reducción de la cetona (vi) con un reactivo apropiado, tales como tetrahidroborato de sodio o el reactivo de Corey CBS puede proporcionar el alcohol que se puede convertir en un derivado que lleva un grupo saliente, (por ejemplo, Lg es cloruro por reacción con cloruro cianúrico o mesilato por reacción con anhídrido metansulfónico) y luego se hace reaccionar con un heterociclo apropiado (por ejemplo, 3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina o 4–aminopirido[2,3–*d*]pirimidin–5(8*H*)–ona) en condiciones básicas (por ejemplo, NaH o $CsCO_3$ o K_2CO_3) para dar un compuesto de la fórmula I (viii). De modo alternativo, las últimas dos etapas se pueden invertir de modo que la cetona (v) se puede reducir para dar un alcohol que se convierte en un grupo saliente y se desplaza con el heterociclo primero y luego el acoplamiento de Suzuki, Stille, Negishi o Buchwald se lleva a cabo para dar los compuestos de la fórmula I (viii). Los derivados fluorados (iv)

también se pueden convertir en los compuestos de la fórmula I por eliminación de la etapa de cianación en el esquema XVIII.

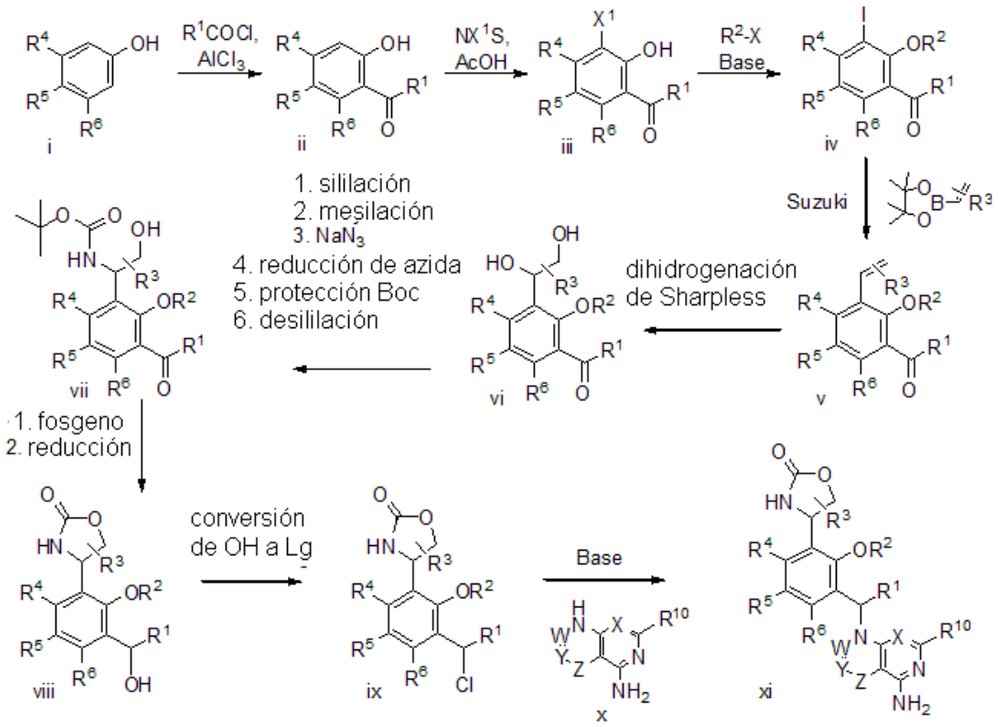
Esquema XVIII



Los compuestos de la fórmula I también se pueden formar tal como se muestra en el Esquema XIX. El compuesto (i) se puede acilar con un reactivo de acilación apropiado (por ejemplo, R^1–COCl) para formar un éster que se puede rearmar en condiciones de ácidos de Lewis (por ejemplo, $AlCl_3$ o complejo de BF_3/HOAc) para obtener la cetona (ii). La halogenación de cetona (ii) usando NX^1S (por ejemplo, NX^1S = *N*–clorosuccinamida, *N*–bromosuccinamida o *N*–yodosuccinamida) puede dar el compuesto (iii), donde X^1 = Cl, Br o I. El fenol se puede convertir en un éter (iv) usando condiciones estándar (por ejemplo, base inorgánica, tales como K_2CO_3 y un haluro de alquilo, tales como Et–I). El grupo halo de (iv) se puede acoplar con R^3–M, donde M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, R^3–M es R^3–$B(OH)_2$, R^3–$Sn(Bu)_4$ o Zn–R^3 y R^3 es olefina sustituida o no sustituida, tales como vinilo) en condiciones estándar de Suzuki o condiciones estándar de Stille (por ejemplo, en presencia de un

catalizador de paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato) para dar un derivado de la fórmula (v). El alqueno se puede luego dihidroxilar usando condiciones de Sharpless para obtener el diol (vi). La mejora de un enantiómero del alcohol secundario se puede lograr usando métodos estándar de dihidroxilación asimétrica de Sharpless. El alcohol secundario se puede convertir en la amina N–Boc protegida por medio de un proceso de 6 etapas (por ejemplo protección de sililo (por ejemplo, TBS–Cl y DIEA) del alcohol primario, mesilación del alcohol secundario, desplazamiento del mesilato con NaN_3, reducción de la azida con Ph_3P, protección Boc de la amina primaria resultante y luego desprotección del grupo protector de sililo en el alcohol primario con TBAF) para obtener un aminoalcohol (vii). El aminoalcohol (vii) se puede convertir en la oxazolidinona por tratamiento con fosgeno y posterior reducción de la cetona con un reactivo apropiado, tales como tetrahidroborato de sodio o borhidruro de sodio puede proporcionar el alcohol (viii) que se puede convertir en un derivado que lleva un grupo saliente (ix) (por ejemplo, Lg es cloruro por reacción con cloruro cianúrico o mesilato por reacción con anhídrido metansulfónico). Finalmente, compuesto (ix) se puede hacer reaccionar con un heterociclo apropiado (x) (por ejemplo, 3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina o 4–aminopirido[2,3–*d*]pirimidin–5(8*H*)–ona) en condiciones básicas (por ejemplo, NaH o Cs_2CO_3 o K_2CO_3) para dar un compuesto de la fórmula I (xi).

Esquema XIX



Métodos

Los compuestos de la invención pueden modular la actividad de una o varias de diversas quinasas incluyendo, por ejemplo, fosfoinositida 3–quinasas (PI3Ks). El término “modular” se refiere a una habilidad para aumentar o reducir la actividad de uno o varios miembros de la familia de las PI3K. Conforme a ello, los compuestos de la invención se pueden usar en métodos de modulación de una PI3K poniendo en contacto la PI3K con uno o varios de los compuestos o composiciones descritos en la presente. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores de una o varias PI3K. En otras formas de realización, los compuestos de la invención se pueden usar para modular la actividad de una PI3K en un individuo que necesita de modulación del receptor por administración de una cantidad de modulación de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, la modulación es inhibición.

Como el crecimiento de las células cancerosas y la supervivencia son impactados por múltiples vías de señalización, la presente invención es de utilidad para tratar estados patológicos caracterizados por mutantes de quinasa resistentes a fármacos. Además, se pueden usar en combinación diferentes

inhibidores de quinasas que exhiben distintas preferencias en las quinasas cuyas actividades modulan. Este enfoque se podría probar como muy eficiente en el tratamiento de estados patológicos por direccionamiento de múltiples rutas de señalización, reduce la probabilidad de la aparición de resistencia de fármacos en una célula y reduce la toxicidad de tratamientos para la enfermedad.

Las quinasas a las que se unen y/o que modulan los presentes compuestos (por ejemplo, inhiben) incluyen cualquier miembro de la familia de las PI3K. En algunas formas de realización, la PI3K es PI3KI, PI3Kϑ, PI3KK o PI3KΛ. En algunas formas de realización, la PI3K es PI3KK o PI3KΛ. En algunas formas de realización, la PI3K es PI3KK. En algunas formas de realización, la PI3K es PI3KΛ. En algunas formas de realización, la PI3K incluye una mutación. Una mutación puede ser un reemplazo de un aminoácido por otro o una supresión de uno o varios aminoácidos. En tales formas de realización, la mutación puede estar presente en el dominio de quinasa de la PI3K.

En algunas formas de realización, se usa más de un compuesto de la invención para inhibir la actividad de una quinasa (por ejemplo, PI3KK o PI3KΛ).

En algunas formas de realización, más de un compuesto de la invención se usa para inhibir más de una quinasa, tales como al menos dos quinasas (por ejemplo, PI3KK y PI3KΛ).

En algunas formas de realización, uno o varios de los compuestos se usan en combinación con otro inhibidor de quinasa para inhibir la actividad de una quinasa (por ejemplo, PI3KK o PI3KΛ).

En algunas formas de realización, uno o varios de los compuestos se usan en combinación con otro inhibidor de quinasa para inhibir las actividades de más de una quinasa (por ejemplo, PI3KK o PI3KΛ), tales como al menos dos quinasas.

Los compuestos de la invención pueden ser selectivos. Por “selectivo” se entiende que el compuesto se une o inhibe una quinasa con mayor afinidad o potencia, respectivamente, en comparación con al menos otra quinasa. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de PI3KK o PI3KΛ respecto de PI3KI y/o PI3Kϑ. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de PI3KΛ (*por ejemplo*, respecto de PI3KI, PI3Kϑ y PI3KK). En algunas formas de

realización, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de PI3KΚ (*por ejemplo*, respecto de PI3KΙ, PI3KϑΥ y PI3KΛ). En algunas formas de realización, la selectividad puede ser de al menos aproximadamente 2 veces, 5 veces, 10 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos aproximadamente 100 veces, al menos aproximadamente 200 veces, al menos aproximadamente 500 veces o al menos aproximadamente 1000 veces. La selectividad se puede medir por medio de métodos de rutina en la técnica. En algunas formas de realización, la selectividad se puede ensayar en la concentración de ATP K_m de cada enzima. En algunas formas de realización, la selectividad de los compuestos de la invención se puede determinar por medio de ensayos celulares asociados con una actividad particular de PI3K quinasa.

Otro aspecto de la presente invención pertenece a métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a quinasa (tales como PI3K) en un individuo (*por ejemplo*, paciente) por administración al individuo que necesita de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva o dosis de uno o varios compuestos de la presente invención o una de sus composiciones farmacéuticas. Una enfermedad asociada a PI3K puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que está directa o indirectamente ligada a la expresión o actividad de la PI3K, incluyendo la sobreexpresión y/o los niveles anormales de actividad. En algunas formas de realización, la enfermedad puede estar ligada a Akt (proteína quinasa B), blanco mamífero de rapamicina (mTOR) o quinasa 1 dependiente de fosfoinositida (PDK1). En algunas formas de realización, la enfermedad relacionada con mTOR puede ser inflamación, aterosclerosis, psoriasis, restenosis, hipertrofia benigna de próstata, trastornos óseos, pancreatitis, angiogénesis, retinopatía diabética, aterosclerosis, artritis, trastornos inmunológicos, enfermedad renal o cáncer. Una enfermedad asociada con PI3K también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que se puede prevenir, mejorar o curar por modulación de la actividad de PI3K. En algunas formas de realización, la enfermedad se caracterizada por la actividad anormal de PI3K. En algunas formas de realización, la enfermedad se caracteriza por una PI3K mutante. En tales formas de realización, la mutación puede estar presente en el dominio de quinasas de la PI3K.

Los ejemplos de enfermedades asociadas con PI3K incluyen enfermedades con inmunobase que implican el sistema que incluyen, por

ejemplo, artritis reumatoidea, alergia, asma, glomerulonefritis, lupus o inflamación relacionada con cualquiera de los anteriores.

Otros ejemplos de enfermedades asociadas con PI3K incluyen cánceres tales como cáncer de mama, de próstata, de colon, de endometrio, de cerebro, de vejiga, de piel, de útero, de ovario, de pulmón, de páncreas, renal, gástrico o hematológico.

En algunas formas de realización, el cáncer hematológico es leucemia mieloblástica aguda (AML) o leucemia mieloide crónica (CML) o linfoma de células B.

Otros ejemplos de enfermedades asociadas con PI3K incluyen enfermedades pulmonares tales como lesión pulmonar aguda (ALI) y síndrome de distrés respiratorio en adultos (ARDS).

Otros ejemplos de enfermedades asociadas con PI3K incluyen osteoartritis, restenosis, aterosclerosis, trastornos óseos, artritis, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia benigna de próstata, inflamación, angiogénesis, pancreatitis, enfermedad renal, enfermedad de intestino inflamado, miastenia gravis, esclerosis múltiple o síndrome de Sjögren, y similares.

Tal como se la utiliza en la presente, la expresión “poner en contacto” se refiere a poner en contacto recíproco las partes indicadas en un sistema *in vitro* o en un sistema i*n vivo*. Por ejemplo, “poner en contacto” una PI3K con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, tal como un ser humano, que tiene una PI3K, así como también, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la PI3K.

Tal como se las utiliza en la presente, las expresiones “individuo” o “paciente”, utilizadas de manera intercambiable, se refieren a cualquier animal, lo que incluye mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, porcinos, ganado, ovejas, caballos, o primates y con mayor preferencia, seres humanos.

Tal como se la utiliza en la presente, la expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del compuesto activo o de agente farmacéutico que suscitan la respuesta biológica o médica que se procura obtener en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano, por medio de un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico. En algunas formas de realización, la dosificación del compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administra a un paciente o individuo es de

aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 g, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 1 mg a 50 mg o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg.

Tal como se la utiliza en la presente, la expresión “tratar” o “tratamiento” se refiere a uno o más de los siguientes: (1) prevenir la enfermedad, por ejemplo, prevenir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad , condición o trastorno pero que todavía no experimente ni presente la patología o sintomatología de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad, por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o acuse la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir impedir el desarrollo ulterior de la patología y/o sintomatología),y (3) mejorar la enfermedad, por ejemplo, una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o que presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, invertir la patología y/o sintomatología) de manera de disminuir la gravedad de la enfermedad.

Terapias combinadas

Es posible utilizar uno o más agentes farmacéuticos tradicionales tales como, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, así como inhibidores de Bcr–Abl, Flt–3, EGFR, HER2, JAK (por ejemplo, JAK1 o JAK2), c–MET, VEGFR, PDGFR, cKit, IGF–1R, RAF, FAK,Akt mTOR, PIM y AKT (por ejemplo, AKT1, AKT2 o AKT3) tales como, por ejemplo, aquellas descritas en el documento WO 2006/056399 u otros agentes tales como anticuerpos terapéuticos en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades, trastornos o condiciones asociados con PI3K. Uno o varios agentes farmacéuticos adicionales se pueden administrar a un paciente de forma simultánea o secuencial.

Los anticuerpos de ejemplo para usar en la terapia de combinación incluyen, pero sin limitación, Trastuzumab (por ejemplo, anti–HER2), Ranibizumab (por ejemplo, anti–VEGF–A), Bevacizumab (marca registrada Avastin, por ejemplo, anti–VEGF, Panitumumab (por ejemplo, anti–EGFR), Cetuximab (por ejemplo, anti–EGFR), Rituxan (anti–CD20) y anticuerpos dirigidos a c–MET.

Uno o varios de los siguientes agentes se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención y se presentan como una lista no limitativa: un agente citostático, cisplatino, doxorrubicina, taxotere, taxol, etopósido, irinotecano, camptostar, topotecano, paclitaxel, docetaxel, epotilones, tamoxifeno, 5–fluorouracilo, metoxtrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa, Tarceva, anticuerpos de EGFR, Gleevec™, intrón, ara–C, adriamicina, citoxano, gemcitabina, mostaza de uracilo, clorometina, ifosfamida, Melfalano, Clorambucilo, Pipobromano, Trietilenmelamina, Trietilentiofosforamina, Busulfano, Carmustina, Lomustina, estreptozocina, dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6–Mercaptopurina, 6–Tioguanina, Fosfato de fludarabina, oxaliplatino, leucovirina, ELOXATIN™, Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorrubicina, Doxorrubicina, Epirrubicina, Idarrubicina, Mitramicina, Desoxicoformicina, Mitomicina–C, L–Asparaginasa, Tenipósido 17–alfa–Etinilestradiol, Dietilestilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, Propionato de dromostanolona, Testolactona, acetato de megestrol, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, acetato de Medroxiprogesterona, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, goserelina, Cisplatino, Carboplatino, Hidroxiurea, Amsacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbeno, Anastrazol, Letrazol, Capecitabina, Reloxafina, Droloxafina, Hexametilmelamina, Avastina, herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalina, Trisenox, Xeloda, Vinorelbina, Porfímero, Erbitux, Liposomal, Tiotepa, Altretamina, Melfalano, Trastuzumab, Lerozol, Fulvestrant, Exemestano, Fulvestrant, Ifosfomida, Rituximab, C225, Campat, Clofarabina, cladribina, afidicolona, rituxano, sunitinib, dasatinib, tezacitabina, Sml1, fludarabina, pentostatina, triapina, didox, trimidox, amidox, 3–AP, MDL–101.731 y bendamustina (Treanda).

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen los inhibidores de proteosomas (por ejemplo, bortezomib), thalidomide, revlimid, y agentes que dañan el ADN tales como melfalano, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina, y similares.

Los ejemplos de esteroides incluyen los corticosteroides tales como la dexametasona o prednisona.

Los ejemplos de inhibidores de Bcr–Abl incluyen los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, de los géneros y especies revelados en

los documentos de patente de los Estados Unidos Nros. 5.521.184, WO 04/005281, y U.S. Ser. N.º 60/578.491.

Los ejemplos de inhibidores de Flt–3 adecuados incluyen los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como se revelan en los documentos WO 03/037347, WO 03/099771 y WO 04/046120.

Los inhibidores de RAF adecuados incluyen los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como se revelan en los documentos WO 00/09495 y WO 05/028444.

Los ejemplos de inhibidores de FAK adecuados incluyen los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables tal como se revelan en los documentos WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 y WO 01/014402.

Los inhibidores de mTOR apropiados de ejemplo incluyen compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como se revela en el documento WO 2011/025889.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con uno o más otros inhibidores de quinasa que incluyen el imatinib, particularmente para tratar pacientes que presentan una resistencia contra el imatinib o contra otros inhibidores de la quinasa.

En algunas formas de realización, es posible utilizar los compuestos de la invención en combinación con un agente quimioterapéutico en el tratamiento del cáncer, tales como mieloma múltiple, y pueden mejorar la respuesta al tratamiento en comparación con la respuesta al agente quimioterapéutico sólo, sin exacerbar sus efectos tóxicos. Los ejemplos de agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento del mieloma múltiple, por ejemplo, pueden incluir, sin limitación: melfalano, melfalano más prednisona [MP], doxorrubicina, dexametasona, y Velcade (bortezomib). Otros agentes adicionales utilizados en el tratamiento del mieloma múltiple abarcan los inhibidores de Bcr–Abl, Flt–3, RAF y FAK quinasa. Los efectos aditivos o sinérgicos son resultados deseables de la combinación de un inhibidor de PI3K de la presente invención con un agente adicional. Por otra parte, la resistencia de las células con mieloma múltiple frente a agentes tales como la dexametasona puede ser reversible al tener lugar un tratamiento con un inhibidor de PI3K de la presente invención. Es posible combinar los agentes con el presente compuesto en forma de una forma de dosis simple o continua, o es posible administrar los agentes simultánea o consecutivamente en forma de dosis separadas.

En algunas formas de realización, se administra a un paciente un corticosteroide tal como dexametasona en combinación con los compuestos de la invención, administrándose la dexametasona intermitentemente en lugar de hacerlo de manera continua.

En algunas otras formas de realización, es posible administrar a un paciente los compuestos de la invención junto con otros agentes terapéuticos antes de, durante, y/o después de un trasplante de médula ósea o de un trasplante de células madre.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

Cuando se los emplea como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la especialidad farmacéutica, y pueden administrarse a través de una variedad de vías, en función de si se desea un tratamiento local o sistémico y en función del área que debe tratarse. La administración puede ser tópica (lo que incluye transdérmica, epidérmica, oftálmica y sobre las membranas mucosas, lo que incluye la entrega intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, lo que incluye mediante nebulizador, intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye la administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, o inyección o infusión; o intracraneal, por ejemplo, la administración intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede hacerse en forma de una dosis de un solo bolo, o puede efectuarse por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para la administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, sprays, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables portadores farmacéuticos convencionales, acuosos, en forma de polvo u oleosas, espesantes y similares.

Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen a título de ingrediente activo, el compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (excipientes). En algunas formas de realización, la composición es adecuada para la administración tópica. Durante la preparación de la composición se la mezcla con un excipiente, se la diluye mediante un excipiente o se la encierra dentro de un vehículo tal en forma de

por ejemplo, una cápsula, sachet, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como un diluente, puede tratarse de un sólido, semisólido, o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sachets, sellos, elíxires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en un medio sólido o líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del ingrediente activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones estériles inyectables, y polvos estériles envasados.

Durante la preparación de una formulación, es posible moler el ingrediente activo de manera de obtener partículas con el tamaño adecuado antes de su combinación con los otros ingredientes. Si el ingrediente activo es sustancialmente insoluble, es posible molerlo hasta obtener partículas con un tamaño inferior a la malla 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, es posible ajustar el tamaño de las partículas moliendo de manera de obtener una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo una malla de aproximadamente 40.

Los compuestos de la invención pueden ser molidos mediante técnicas de molienda conocidas tales como molienda en húmedo de manera no tener partículas de un tamaño adecuado para la formación de comprimidos para otros tipos de formulación. Es posible obtener formulaciones finamente divididas (nanopartículas) de los compuestos de la invención, mediante procesos conocidos en la especialidad, véase por ejemplo, la solicitud internacional N.º WO 2002/000196.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen: lactosa, dextrosa, sucrosa, sorbitol, manitol, almidones, gomas acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosas microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, y metil celulosa. Las formaciones pueden adicionalmente incluir: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes, emulsionantes y de suspensión; agentes de conservación tales como metil– y propilhidroxibenzoatos, agentes endulzantes, y agentes saborizantes. Las composiciones de la invención pueden ser formuladas de manera de proveer una liberación rápida, prolongada o retardada del ingrediente activo después de su administración al paciente, para lo cual se emplean procedimientos conocidos en la especialidad.

Las composiciones pueden formularse en forma de dosis unitarias, conteniendo cada dosis aproximadamente 5 a aproximadamente 1.000 mg (1 g), más usualmente aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo. La expresión “formas de dosis unitarias” se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada de manera de producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

En algunas formas de realización, las composiciones de la invención contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg de ingrediente activo. Un experto en la técnica apreciará que esto dará composiciones que contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 10, de aproximadamente 10 a aproximadamente 15, de aproximadamente 15 a aproximadamente 20, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25, de aproximadamente 25 a aproximadamente 30, de aproximadamente 30 a aproximadamente 35, de aproximadamente 35 a aproximadamente 40, de aproximadamente 40 a aproximadamente 45 o de aproximadamente 45 a aproximadamente 50 mg de ingrediente activo.

En algunas formas de realización, las composiciones de la invención contienen de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg de ingrediente activo. Un experto en la técnica apreciará que esto dará composiciones que contienen de aproximadamente 50 a aproximadamente 100, de aproximadamente 100 a aproximadamente 150, de aproximadamente 150 a aproximadamente 200, de aproximadamente 200 a aproximadamente 250, de aproximadamente 250 a aproximadamente 300, de aproximadamente 350 a aproximadamente 400 o de aproximadamente 450 a aproximadamente 500 mg de ingrediente activo.

En algunas formas de realización, las composiciones de la invención contienen de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000 mg de ingrediente activo. Un experto en la técnica apreciará que esto dará composiciones que contienen de aproximadamente 500 a aproximadamente 550, de aproximadamente 550 a aproximadamente 600, de aproximadamente 600 a aproximadamente 650, de aproximadamente 650 a aproximadamente 700, de aproximadamente 700 a aproximadamente 750, de aproximadamente 750 a aproximadamente 800, de aproximadamente 800 a aproximadamente 850, de aproximadamente 850 a aproximadamente 900, de aproximadamente

900 a aproximadamente 950 o de aproximadamente 950 a aproximadamente 1000 mg de ingrediente activo.

Se pueden usar dosis similares de los compuestos descritos en la presente en los métodos y usos de la invención.

El compuesto activo puede ser efectivo en un amplio intervalo de dosis, y por lo general se lo administra en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Sin embargo, se da por entendido que la cantidad de compuestos realmente administrada será usualmente determinada por un médico, de acuerdo con las circunstancias del caso, que incluyen la condición que debe tratarse, la vía de administración elegida, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad o severidad de los síntomas del paciente, y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, se mezcla el ingrediente activo principal con un excipiente farmacéutico de manera de formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se haga referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas , típicamente el ingrediente activo está disperso uniformemente a través de la composición de manera tal que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosis unitarias igualmente efectivas tales como comprimidos, píldoras y capsulas. Seguidamente se subdivide esta preformulación sólida en formas de dosis unitarias de tipo descrito en lo que precede y que contiene de, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden estar recubiertos o compuestos de manera de proveer una forma de dosificación que provea la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interior y un componente de dosificación exterior, estando este último en forma de una envoltura sobre aquél. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica qué sirve para hacer frente a la desintegración en el estómago y para permitir que el componente interno pase intacto al interior del duodeno para que su liberación se retarde. Puede utilizarse una variedad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, y dichos materiales incluyen una cantidad de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en la cual los compuestos y composiciones de la presente invención pueden incorporarse para su administración oral o mediante

inyecciones, incluyen soluciones acuosas, adecuadamente en forma de jarabes saborizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de nuez de coco, o aceite de maní, así como también elixires y vehículos farmacéuticos adecuados.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes farmacéuticamente aceptables, acuosos u orgánicos, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables tales como los que se describieron en lo que precede. En algunas formas de realización, las composiciones se administran por vía oral o respiratorio nasal para lograr un efecto local o sistémico. Es posible nebulizar las composiciones enlatadas mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser aspiradas directamente desde el dispositivo nebulizador, o el dispositivo nebulizador puede estar fijado en una tienda provista de máscara facial, o en una máquina de respirar de presión positiva intermitente. Las composiciones en forma de solución, suspensión o polvo, pueden administrarse oralmente o nasalmente desde dispositivos que entreguen la formulación de una manera adecuada.

Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más vehículos convencionales. En algunas formas de realización, los ungüentos pueden contener agua y uno o más vehículos hidrófobos seleccionados entre por ejemplo parafina líquida, polioxietilenalquiléter, propilenglicol, vaselina blanca, y similares. Las composiciones portadores de cremas pueden estar basadas en agua o estar en combinación con glicerol y uno o más componentes adicionales, por ejemplo monoestearato de glicerina, PEG–monoestearato de glicerina y alcohol cetilestearílico. Los geles pueden formularse mediante la utilización de alcohol isopropílico y agua, adecuadamente en combinación con otros componentes tales como, por ejemplo, glicerol, hidroxietilcelulosa, y similares. En algunas formas de realización, las formulaciones tópicas contienen por lo menos aproximadamente 0,1, por lo menos aproximadamente 0,25, por lo menos aproximadamente 0,5, por lo menos aproximadamente 1, por lo menos aproximadamente 2, o por lo menos aproximadamente 5 % en peso, del compuesto de la invención. Las formulaciones tópicas pueden ser adecuadamente envasadas en tubos o pomos de por ejemplo 100 g que están opcionalmente asociados con instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, por ejemplo, soriasis u otra condición de la piel.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará en función de qué es lo que se administra, la finalidad de la administración tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la modalidad de la administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya adolezca de una enfermedad, en una cantidad suficiente para curar o por lo menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis efectivas dependerán de la condición patológica sometida a tratamiento así como del criterio del médico clínico a cargo, en función de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, peso y condición general del paciente, y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en la forma de composiciones farmacéuticas anteriormente descritas. Estas composiciones pueden estar esterilizadas mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden filtrarse estérilmente. Es posible envasar soluciones acuosas para su uso tal cual, o es posible liofilizarlas, combinándose la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. Típicamente, el pH de las preparaciones del compuesto estará entre 3 y 11, con mayor preferencia, entre 5 y 9, y con mayor preferencia, entre 7 y 8. Debe entenderse que la utilización de determinados excipientes, vehículos, o estabilizadores anteriormente mencionados, resultará en la formación de sales farmacéuticas.

La dosis terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el cual se efectúa el tratamiento, la manera de administrar el compuesto, la salud y condición del paciente, y el criterio del médico que efectúa la prescripción. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar en base a una cantidad de factores que incluye la dosis, las características químicas (por ejemplo, la naturaleza hidrófoba) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proveerse en una solución fisiológica acuosa tampón que contiene aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% peso/volumen del compuesto para la administración parenteral. Algunos intervalos típicos para la dosis son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg del peso corporal por día. En algunas formas de realización, el intervalo de la dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosis dependa de variables tales como el tipo y

amplitud de desarrollo de la enfermedad o trastorno, la condición general de salud del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente, y su vía de administración. Las dosis efectivas pueden extrapolarse de las curvas de dosis–respuesta derivadas de sistemas de ensayo con modelos *in vitro* o en animales.

Las composiciones de la invención pueden además incluir uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como un compuesto quimioterapéutico, un esteroide, un compuesto antiinflamatorio, o un inmunosupresor, de los cuales se han enumerado ejemplos en la presente.

Compuestos etiquetados y métodos de ensayos

Otro aspecto de la presente invención es el que se refiere a compuestos etiquetados de la invención (radioetiquetados, etiquetados por fluorescencia, etc.) que son útiles no solamente en técnicas de formación de imágenes sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar la PI3K en muestras de tejidos, y para identificar ligandos de PI3K mediante ligazón de inhibición de un compuesto etiquetado. Por lo tanto, la presente invención incluye ensayos de PI3K que contienen tales compuestos etiquetados.

La presente invención comprende además compuestos isotópicamente etiquetados de la invención. Un compuesto “isotópicamente etiquetado” o “radioetiquetado” es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos han sido reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número atómico diferente de la masa atómica o número atómico típicamente encontrados en la naturaleza (es decir, de presentación natural). Los radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: ^{3}H (también se describe como T para tritio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I e ^{131}I. El radionúclido que se incorpora en los compuestos radioetiquetados de la presente dependerá de la aplicación específica de dicho compuesto radioetiquetado. Por ejemplo, para los ensayos de etiquetado y competición *in vitro* de PI3K, por lo general son muy útiles los compuestos que incorporan ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I, ^{35}S. Para las aplicaciones de formación de imágenes por radio, el ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br o ^{77}Br son por lo general sumamente útiles.

Se entiende que un compuesto “radioetiquetado” o “compuesto etiquetado” es un compuesto en el que se ha incorporado por lo menos un

radionúclido. En algunas formas de realización el radionúclido se selecciona del grupo consistente en ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S y ^{82}Br. En algunas formas de realización, uno o varios átomos de H para cualquier compuesto descrito en la presente se reemplazan cada uno por un átomo de deuterio.

La presente invención puede además incluir métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos de la invención. Los métodos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son bien conocidos en la especialidad, y una persona con la pericia habitual en la especialidad reconocerá fácilmente los métodos aplicables para los compuestos de la invención.

Puede utilizarse un compuesto etiquetado de la invención en un ensayo de selección para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, es posible evaluar un compuesto recientemente sintetizado o identificado (es decir, un compuesto de ensayo) que está etiquetado, a efectos de establecer su capacidad de ligarse a una PI3K mediante la supervisión de la variación de su concentración cuando ha sido puesto en contacto con la PI3K, por intermedio del rastreo o seguimiento del etiquetado. Por ejemplo, es posible evaluar un compuesto de ensayo (etiquetado) para establecer su capacidad de reducir la ligazón de otro compuesto del cual se sabe que se liga a una PI3K (es decir, un compuesto estándar). Por lo tanto, la capacidad de un compuesto de ensayo de competir con el compuesto estándar para ligarse a la PI3K directamente, está correlacionada directamente con su afinidad de ligazón. A la inversa, en algunos otros ensayos de selección, el compuesto estándar está etiquetado y los compuestos de ensayo están sin etiquetar. Por lo tanto, se supervisa la concentración del compuesto estándar etiquetado a efectos de evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de ensayo, y, por lo tanto, se establece la afinidad de ligazón relativa del compuesto de ensayo.

Kits

La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con la PI3K tales como el cáncer, que incluyen uno o más contenedores que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Si se desea, tales kits pueden además incluir uno o más componentes de kit farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, contenedores con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, contenedores adicionales, etc., como

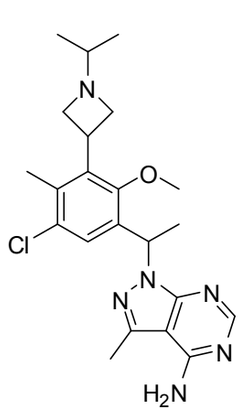
será fácilmente evidente para las personas con pericia en la especialidad. En el kit pueden haberse incluido también insertos, en forma de insertos o de etiquetas, que indiquen las cantidades de los componentes que deben administrarse, directivas para la administración, y/o directivas para mezclar los componentes.

Se describirá la invención con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Se presentan los ejemplos siguientes para fines de ilustración, y los mismos no tienen en absoluto de la finalidad de limitar la invención. Las personas con pericia en la especialidad reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse de manera de obtener esencialmente los mismos resultados. De acuerdo con al menos uno de los ensayos descritos en la presente los compuestos de los Ejemplos han demostrado ser inhibidores del PI3K.

EJEMPLOS

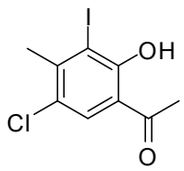
Los compuestos siguientes de ejemplo con uno o varios centros quirales se obtuvieron en forma de racematos o como mezclas isoméricas, a menos que se especifique otra cosa. La estequiometría de las sales que se indica por cualquiera de los siguientes productos sólo pretende indicar una probable estequiometría y no se ha de construir como para excluir la posible formación de sales en otras estequiometrías. Las abreviaturas “h” y “min” se refieren a hora(s) y minuto(s), respectivamente.

Ejemplo 1. 1–{1–[5–Cloro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–2–metoxi–4–metilfenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina, bis(trifluoroacetato)



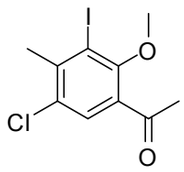
2 – TFA

Etapa 1. 1–(5–Cloro–2–hidroxi–3–yodo–4–metilfenil)etanona



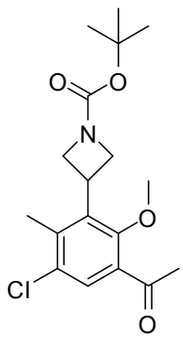
A una solución agitada de 1–(5–cloro–2–hidroxi–4–metilfenil)etanona (de Oakwood, 50,0 g, 271 mmol) en ácido acético (300 mL) se añadió *N*–yodosuccinimida (73,1 g, 325 mmol) y la mezcla resultante se agitó en una camisa de calentamiento entre 60 ~ 80 ºC durante 3,5 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El agua (500 mL) se añadió a la mezcla en porciones, que causó la formación de un sólido oscuro. Después de agitar durante 10 minutos, los sólidos se filtraron, lavando con agua adicional. Los sólidos de color marrón claro a oscuro se secaron al vacío durante 4 horas, luego se secaron durante el fin de semana para dar 81,3 g (97%) del producto deseado. LCMS calculada para $C_9H_9ClIO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 310,9; exp.: 311,0. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 13,21 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,63 (s, 3H) ppm.

Etapa 2. 1–(5–Cloro–3–yodo–2–metoxi–4–metilfenil)etanona



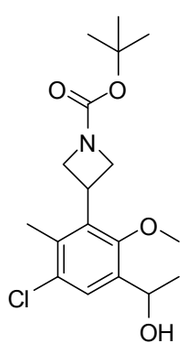
Carbonato de potasio (72,4 g, 524 mmol) se añadió a una mezcla de 1–(5–cloro–2–hidroxi–3–yodo–4–metilfenil)etanona (81,3 g, 262 mmol) y yoduro de metilo (19,6 mL, 314 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (250 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El agua (500 mL) se añadió y se agitó durante 15 minutos. Los sólidos oscuros se filtraron y se secaron al vacío para dar 42,3 g del producto deseado. El filtrado se extrajo con EtOAc (4x). Los filtrados combinados se lavaron con agua (2x) y salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. Los sólidos se secaron al vacío para dar 37,2 g adicionales del producto deseado. El producto se usó sin ulterior purificación. LCMS calculada para $C_{10}H_{11}ClIO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 324,9; exp.: 325,0. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,62 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,62 (s, 3H) ppm.

Etapa 3. 3–(3–acetil–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)azetidin–1–carboxilato de ter*–butilo*



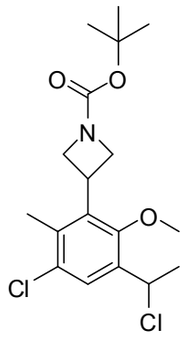
Zinc (1,71 g, 26,2 mmol) se suspendió en *N,N*–dimetilformamida (45,0 mL) y 1,2–dibromoetano (210 µL, 2,5 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 ^{o}C durante 10 minutos y, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Clorotrimetilsilano (330 µL, 2,6 mmol) se añadió y se agitó a 60 ºC durante 10 minutos y se enfrió hasta temperatura ambiente. Una solución de 3–yodoazetidin–1–carboxilato de ter–butilo (de Oakwood, 6,25 g, 22,1 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (5,0 mL) luego se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. 1–(5–cloro–3–yodo–2–metoxi–4–metilfenil)etanona (5,00 g, 15,4 mmol), tri–(2–furil)fosfina (358 mg, 1,54 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,70 g, 0,77 mmol) se añadieron en orden y la mezcla de reacción se calentó hasta 70 ^{o}C y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo (EtOAc) y solución *sat*. de NH_4Cl. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo luego con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con 0–30% de EtOAc en hexanos para dar 3,0 g (55%) del producto deseado en forma de un sólido anaranjado. LCMS calculada para $C_{18}H_{24}ClNO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 376,1; exp.: 376,0. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,52 (s, 1H), 4,32, (m, 2H), 4,16 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,45 (s, 9H) ppm.

Etapa 4. 3–[3–cloro–5–(1–hidroxietil)–6–metoxi–2–metilfenil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo



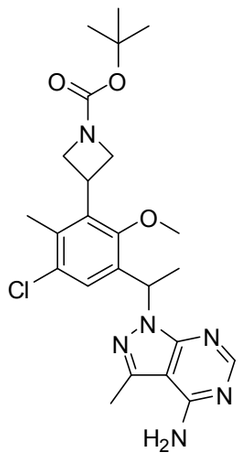
A una solución de 3–(3–acetil–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,3 g, 3,7 mmol) en metanol (20 mL) agitando a 0 ^{o}C se añadió tetrahidroborato de sodio (0,167 g, 4,41 mmol). La mezcla se agitó a 0 ~ 5 ºC durante 1 hora. La reacción se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar 1,3 g (100%) del producto deseado. LCMS calculada para $C_{18}H_{26}ClNO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 378,2; exp.: 378,1. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,37 (s, 1H), 5,10 (q, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,14 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,48 (d, 3H), 1,44 (s, 9H) ppm.

Etapa 5. 3–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–metoxi–2–metilfenil]azetidin–1–carboxilato de ter*–butilo*



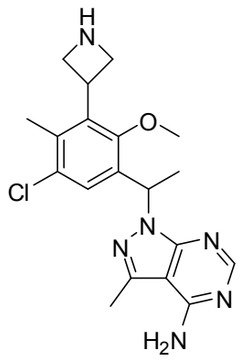
Cloruro cianúrico (de Aldrich, 1,22 g, 6,62 mmol) se pesó en un recipiente y *N,N*–dimetilformamida (0,512 mL, 6,62 mmol) se añadió. Después de agitar durante algunos minutos, se añadió una solución de 3–[3–cloro–5–(1–hidroxietil)–6–metoxi–2–metilfenil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,5 g, 4,2 mmol) en cloruro de metileno (30 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El agua se añadió y luego se diluyó con diclorometano. Las capas se separaron y las capas orgánicas se lavaron con solución *sat*. de $NaHCO_3$, agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo resultante se purificó en gel de sílice, eluyendo con 0–35% de EtOAc en hexanos para dar el producto deseado (1,36 g, 86%). LCMS calculada para $C_{13}H_{17}ClNO$ $(M–Cl–Boc+H)^+$: m/z = 238,1; exp.: 238,1. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,46 (s, 1H), 5,44, (q, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,18 – 4,10 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,79 (d, 3H), 1,44 (s, 9H) ppm.

Etapa 6. 3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–carboxilato de ter*–butilo*



At temperatura ambiente, hidruro de sodio (0,32 g, 8,0 mmol) se añadió a una suspensión de 3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (de ChemBridge, 0,59 g, 4,0 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (20 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos durante lo cual la suspensión se volvió una solución casi clara. A la mezcla resultante se añadió una solución de 3–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–metoxi–2–metilfenil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,35 g, 3,61 mmol, del Ejemplo 1, etapa 5) en *N,N*–dimetilformamida (10 mL). La mezcla se agitó a 50 ºC durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo resultante se purificó en gel de sílice, se eluyó con 0–10% de MeOH en diclorometano para dar 1,03 g (59%) del producto deseado en forma de una goma amarilla. Los productos racémicos se aplicaron a una columna Phenomenex Lux–Cellulose 2 (21,1x250 mm, 5 micrones de tamaño de partícula), eluyendo con 10% de etanol en hexanos a una tasa de flujo de 18 mL/min, 4 mg/inyección, para proporcionar dos enantiómeros. El tiempo de retención del primer pico era 8,34 min y el tiempo de retención para el segundo pico era de 10,92 min. Pico 1 (463 mg), LCMS calculada para $C_{24}H_{32}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 487,2; exp.: 487,1. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ8.21 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,30, (q, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,17 ~ 4,00 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,76 (d, 3H), 1,37 (s, 9H) ppm.

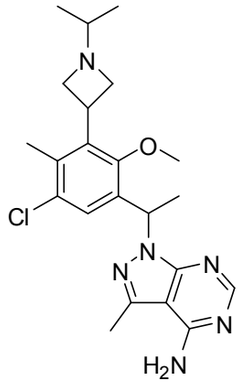
Etapa 7. Diclorhidrato de 1–[1–(3–Azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina



2 – HCl

A una solución de 3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (318 mg, 0,653 mmol) (pico 1 de antes) en cloruro de metileno (3,2 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4–dioxano (1,6 mL, 6,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos. Los solventes se evaporaron y el residuo se secó al vacío para dar 0,30 g del producto deseado en forma de una sal de bis–HCl. LCMS calculada para $C_{19}H_{24}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 387,2; exp.: 387,1.

Etapa 8. 1–{1–[5–Cloro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–2–metoxi–4–metilfenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina, bis(trifluoroacetato)

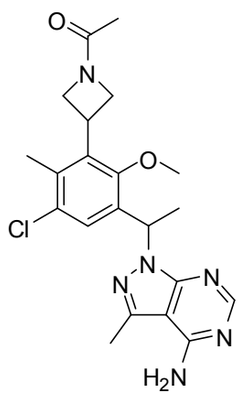


2 – TFA

A una mezcla de diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (58 mg, 0,13 mmol), acetona (18,5 µL, 0,252 mmol) y trietilamina (54,5 µL, 0,391 mmol) en cloruro de metileno (1,0 mL) se añadió resina de triacetoxiborhidruro de sodio (108 mg, 0,249 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con 0,05% de TFA, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar 50 mg (60%) del producto deseado en forma de una sal de TFA. LCMS

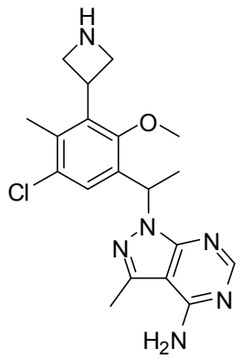
calculada para $C_{22}H_{30}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 429,2; exp.: 429,1. El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. ^1H RMN (500 MHz, DMSO–d_6): δ 8,47 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,29 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,15 (t, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,06 (t, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,39 ~ 3,27 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,75 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,11 (dd, *J* = 6,0, 3,8 Hz, 6H) ppm.

Ejemplo 2. 1–{1–[3–(1–Acetilazetidin–3–il)–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina, trifluoroacetato



TFA

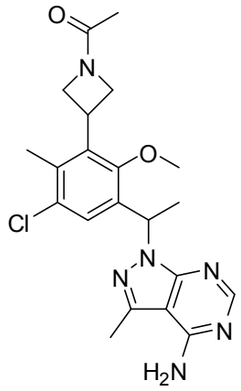
Etapa 1. Diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina



2–HCl

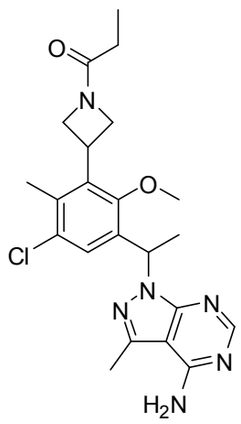
A una solución del 3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo racémico (146 mg, 0,300 mmol) (intermediario racémico del Ejemplo 1 Etapa 6) en cloruro de metileno (1,5 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4–dioxano (0,75 mL, 3,0 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, los solventes se evaporaron y el residuo resultante se secó al vacío para dar 138 mg del producto deseado en forma de la sal de HCl. LCMS calculada para $C_{19}H_{24}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 387,2; exp.: 387,1.

Etapa 2. 1–{1–[3–(1–Acetilazetidin–3–il)–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina, trifluoroacetato



A una mezcla de diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (20,0 mg, 0,0435 mmol, del Ejemplo 2, etapa 1) y trietilamina (30,3 µL, 0,217 mmol) en cloruro de metileno (0,20 mL) se añadió cloruro de acetilo (6,18 µL, 0,0870 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron y el crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de TFA, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de una sal de TFA. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{21}H_{26}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 429,2; exp.: 429,1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8,35 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,26 (q, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,28 ~ 4,20 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,75 ~ 1,71 (m, 6H) ppm.

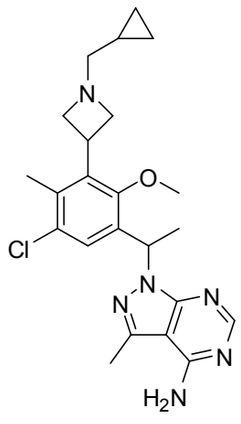
Ejemplo 3. 1–{1–[5–Cloro–2–metoxi–4–metil–3–(1–propionilazetidin–3–il)fenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina, trifluoroacetato



TFA

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 2, con cloruro de propanoílo en lugar de cloruro de acetilo. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{22}H_{28}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 443,2; exp.: 443,2. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,30 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,25 (q, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,27 ~ 4,18 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (q, 2H), 1,72 (d, 3H), 0,93 (t, 3H) ppm.

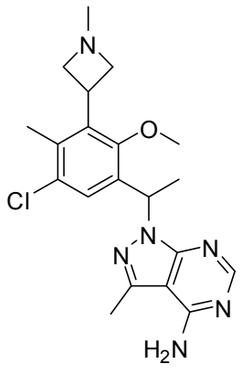
Ejemplo 4. 1–(1–{5–Cloro–3–[1–(ciclopropilmetil)azetidin–3–il]–2–metoxi–4–metilfenil}etil)–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina, bis(trifluoroacetato)



2 – TFA

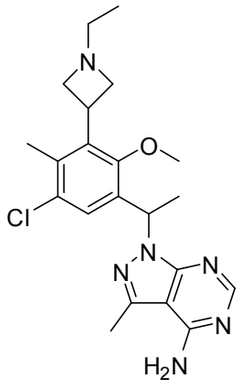
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 1, con diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina racémico del Ejemplo 2, Etapa 1 y ciclopropancarboxaldehído (de Aldrich) en lugar de acetona. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{23}H_{30}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 441,2; exp.: 441,1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8,06 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,96 (q, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,68 (t, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,45 (d, 3H), 0,64 (m, 1H), 0,24 (m, 2H), 0,01 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 5. 1–{1–[5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–(1–metilazetidin–3–il)fenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 1, con diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina racémico del Ejemplo 2, Etapa 1 y formaldehído en lugar de acetona. El crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{20}H_{26}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 401,2; exp.: 401,2.

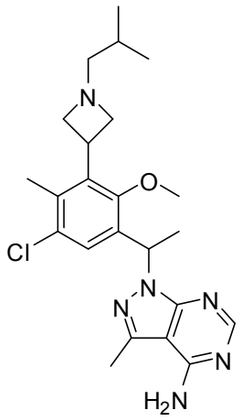
Ejemplo 6. 1–{1–[5–Cloro–3–(1–etilazetidin–3–il)–2–metoxi–4–metilfenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 1, con diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina racémica del Ejemplo 2, Etapa 1 y acetaldehído en lugar de acetona. El crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{21}H_{28}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 415,2;

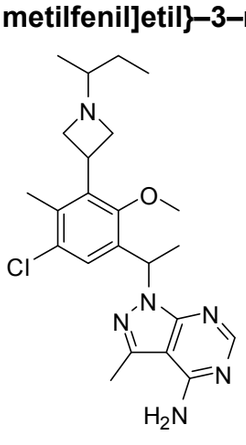
exp.: 415,1

Ejemplo 7. 1–{1–[5–Cloro–3–(1–isobutilazetidin–3–il)–2–metoxi–4–metilfenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 1, con diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina racémico del Ejemplo 2, Etapa 1 e isobutiraldehído en lugar de acetona. El crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{23}H_{32}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 443,2; exp.: 443,1. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,29 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,37 (q, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,05 (t, 1H), 2,86 (t, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,18 (d, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,82 (d, 3H), 1,62 (m, 1H), 0,89 (d, 6H) ppm.

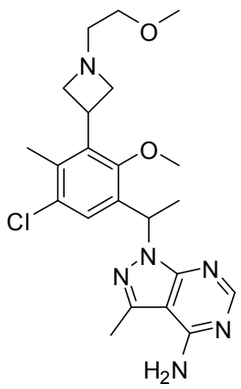
Ejemplo 8. 1–{1–[3–(1–sec–butilazetidin–3–il)–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos

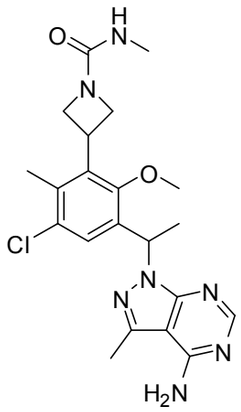
para el Ejemplo 1, con diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina racémico del Ejemplo 2, Etapa 1 y 2–butanona en lugar de acetona. El crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló en forma de una mezcla de diastereómeros. LCMS calculada para $C_{23}H_{32}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 443,2; exp.: 443,1

Ejemplo 9. 1–(1–{5–Cloro–2–metoxi–3–[1–(2–metoxietil)azetidin–3–il]–4–metilfenil}etil)–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina



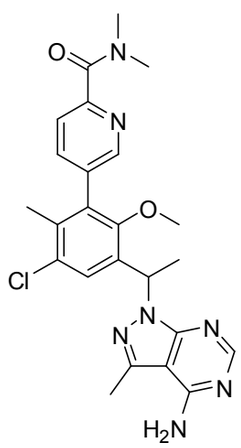
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 1, con diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina racémico del Ejemplo 2, Etapa 1 y metoxiacetaldehído en lugar de acetona. El crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 445,2; exp.: 445,2.

Ejemplo 10. 3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–N–metilazetidin–1–carboxamido



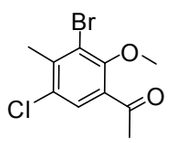
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 2, con isocianato de metilo en lugar de cloruro de acetilo. El crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{21}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 444,2; exp.: 444,2.

Ejemplo 11. 5–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido–bis(trifluoroacetato)



2 – TFA

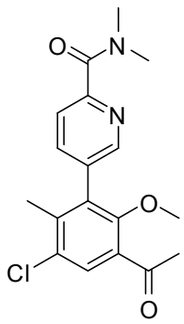
Etapa 1. 1–(3–Bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etanona



A una solución agitada de 1–(5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etanona (5,00 g, 25,2 mmol, de Oakwood) en ácido acético (100 mL) se añadió *N*–

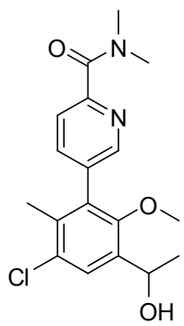
bromosuccinimida (4,93 g, 27,7 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 ºC durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, luego se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado, se filtró succinimida insoluble. El filtrado se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con 0 a 50% de EtOAc en hexanos, para dar los productos deseados (2,66 g, 38%). LCMS calculada para $C_{10}H_{11}BrClO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 277,0; exp.: 277,0. ^{1}H RMN (DMSO–d_6, 300 MHz): δ 7,70 (1H, s), 3,77 (3H, s), 2,57 (3H, s), 2,50 (3H, s) ppm.

Etapa 2. 5–(3–Acetil–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido



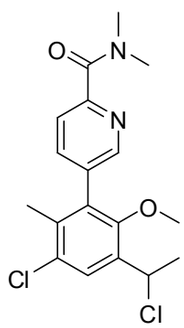
A una mezcla de 1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etanona (0,38 g, 1,4 mmol) y *N,N*–dimetil–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)piridin–2–carboxamido (de PepTech, 0,46 g, 1,6 mmol) en 1,4–dioxano (6 mL), carbonato de potasio (0,38 g, 2,7 mmol) en agua (2 mL) se añadió. La mezcla de reacción se burbujeó con N_2. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,095 g, 0,082 mmol) se añadió y la reacción se agitó durante la noche a 100 ºC. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron y se purificaron en gel de sílice (eluyendo con 0–100% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{18}H_{20}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 347,1; exp.: 347,1

Etapa 3. 5–[3–cloro–5–(1–hidroxietil)–6–metoxi–2–metilfenil]–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido



A una solución de 5–(3–acetil–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (106 mg, 0,306 mmol) en metanol (2 mL) enfriada a 0 °C se añadió tetrahidroborato de sodio (14 mg, 0,37 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se neutralizó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar alcohol crudo. LCMS calculada para $C_{18}H_{22}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 349,1; exp.: 349,1.

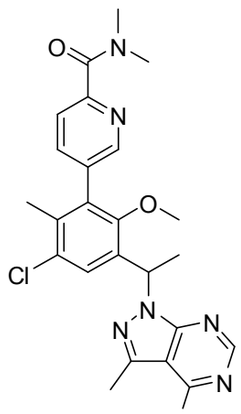
Etapa 4. 5–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–metoxi–2–metilfenil]–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido



Cloruro cianúrico (85 mg, 0,46 mmol) se añadió a *N,N*–dimetilformamida (0,036 mL, 0,46 mmol) a temperatura ambiente. Después de la formación de un sólido blanco (10 minutos), el cloruro de metileno (2 mL) se añadió, seguido de 5–[3–cloro–5–(1–hidroxietil)–6–metoxi–2–metilfenil]–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (115 mg, 0,330 mmol, del Ejemplo 11, etapa 3). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El agua se añadió y luego se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución sat. de $NaHCO_3$, agua y salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$, se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (eluyendo con 0 a 80% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (76 mg, 63%). LCMS calculada para $C_{18}H_{21}Cl_2N_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 367,1; exp.: 367,0.

Etapa 5. 5–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido,

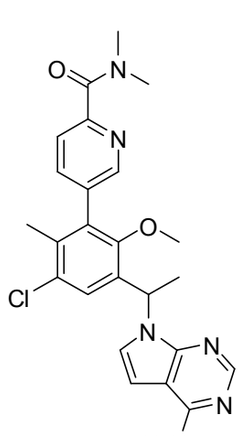
bis(trifluoroacetato)



2 – TFA

A una solución de 3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (6,1 mg, 0,041 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,4 mL) se añadió hidruro de sodio (60%, 2,0 mg, 0,082 mmol) a 0 ^{o}C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla resultante se añadió una solución de 5–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–metoxi–2–metilfenil]–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (15,0 mg, 0,0408 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla cruda se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de TFA, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de una sal de bis–TFA. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 480,2; exp.: 480,1.

Ejemplo 12. 5–{3–[1–(4–Amino–7*H*–pirrolo[2,3–d]pirimidin–7–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido, trifluoroacetato

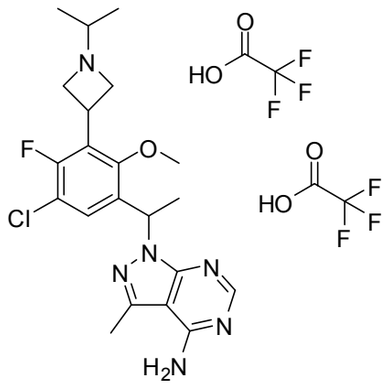


TFA

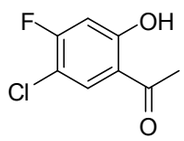
A una mezcla de 7*H*–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–amina sulfate (de

Oakwood, 20 mg, 0,086 mmol), carbonato de cesio (42 mg, 0,13 mmol) y yoduro de potasio (1,4 mg, 0,0086 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,91 mL) se añadió 5–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–metoxi–2–metilfenil]–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (32 mg, 0,086 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 140 ^{o}C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de TFA, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{24}H_{26}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 465,2; exp.: 465,1.

Ejemplo 13. 1–{1–[5–Cloro–4–fluoro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–2–metoxifenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina, bis(trifluoroacetato)



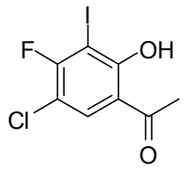
Etapa 1. 1–(5–Cloro–4–fluoro–2–hidroxifenil)etanona



A 4–cloro–3–fluorofenol (de Aldrich, 20 g, 100 mmol) se añadió cloruro de acetilo (14,1 mL, 199 mmol) bajo N_2 con agitación. La mezcla resultante se volvió una solución clara a temperatura ambiente rápidamente y se calentó a 60 ºC durante 2 horas. A la mezcla resultante se añadió tricloruro de aluminio (25,0 g, 187 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se calentó a 180 ºC durante 30 minutos. Los sólidos se disolvieron lentamente a alta temperatura. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente mientras el recipiente se rotaba con cuidado a fin de que el sólido formara una capa delgada dentro del recipiente y luego lentamente se neutralizó con HCl 1,0 N (300 mL) mientras se enfriaba en un baño de hielo y se agitó durante la noche. El precipitado amarillo se lavó con agua y se secó al vacío para dar el producto deseado en

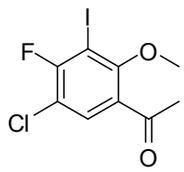
forma de un sólido amarillo (23,8 g), que se usó directamente en la etapa siguiente sin ulterior purificación.

Etapa 2. 1–(5–Cloro–4–fluoro–2–hidroxi–3–yodofenil)etanona



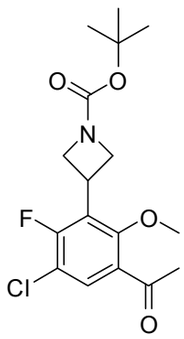
Una solución de 1–(5–cloro–4–fluoro–2–hidroxifenil)etanona (23,8 g, 126 mmol) en ácido acético (100 mL) se trató con *N*–yodosuccinimida (34,1 g, 151 mmol) y se agitó a 70 ºC durante 2 hr. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc y se neutralizó con solución sat. de $NaHCO_3$ hasta detener el burbujeo. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$ y se destilaron para dar el producto deseado que se usó en la etapa siguiente sin ulterior purificación.

Etapa 3. 1–(5–Cloro–4–fluoro–3–yodo–2–metoxifenil)etanona



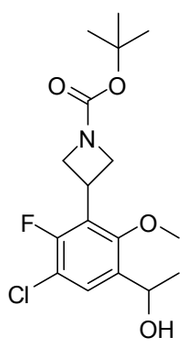
1–(5–Cloro–4–fluoro–2–hidroxi–3–yodofenil)etanona (13 g, 41 mmol) se disolvió en *N,N*–dimetilformamida (41,3 mL). Yoduro de metilo (3,9 mL, 62 mmol) se añadió seguido de carbonato de potasio (11 g, 83 mmol). La reacción se calentó a 60 ºC durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con éter. Las capas orgánicas se separaron y se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron y se purificaron en gel de sílice (eluyendo con 0 a 10% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (10 g, 70%). LCMS calculada para $C_9H_8ClFIO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 328,9; exp.: 328,9.

Etapa 4. 3–(3–acetil–5–cloro–6–fluoro–2–metoxifenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo



Zinc (0,682 g, 10,4 mmol) se suspendió con 1,2–dibromoetano (0,0598 mL, 0,694 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (12 mL). La mezcla se calentó a 70 ^{o}C durante 10 minutos y, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Clorotrimetilsilano (0,088 mL, 0,69 mmol) se añadió gota a gota y se continuó agitando durante 1 hora. Una solución de 3–yodoazetidin–1–carboxilato de ter–butilo (2,5 g, 8,7 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (10 mL) luego se añadió y la mezcla se calentó a 40 ^{o}C durante 1 hora antes de añadir una mezcla de 1–(5–cloro–4–fluoro–3–yodo–2–metoxifenil)etanona (3,0 g, 9,1 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,16 g, 0,17 mmol) y tri–(2–furil)fosfina (0,081 g, 0,35 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (20 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 ^{o}C y se agitó durante la noche. La mezcla luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió entre éter y solución *sat.* de NH_4Cl. Las capas orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron y se purificaron en gel de sílice (eluyendo con 0 a 25% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (0,8 g). LCMS calculada para $C_{17}H_{21}ClFNO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 380,1; exp.: 380,1.

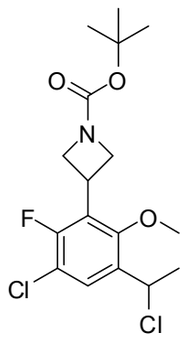
Etapa 5. 3–[3–cloro–2–fluoro–5–(1–hidroxietil)–6–metoxifenil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo



A una solución de 3–(3–acetil–5–cloro–6–fluoro–2–metoxifenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,17 g, 0,48 mmol) en metanol (3 mL) enfriada a 0 ^{o}C se añadió tetrahidroborato de sodio (0,022 g, 0,57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se neutralizó con agua, se extrajo

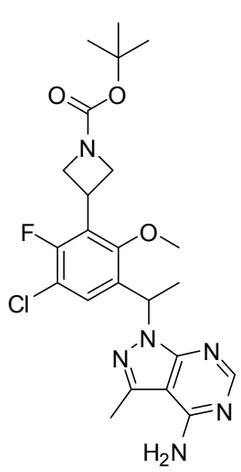
con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar el alcohol crudo (0,19 g). LCMS calculada para $C_{17}H_{23}ClFNO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 382,1; exp.: 382,0.

Etapa 6. 3–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–2–fluoro–6–metoxifenil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo



Cloruro cianúrico (140 mg, 0,78 mmol) se añadió a *N,N*–dimetilformamida (0,059 mL, 0,77 mmol) a temperatura ambiente. Después de la formación de un sólido blanco (aprox. 10 minutos), cloruro de metileno (4 mL) se añadió, seguido de 3–[3–cloro–2–fluoro–5–(1–hidroxietil)–6–metoxifenil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (197 mg, 0,547 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El agua se añadió y luego se diluyó con diclorometano. Las fases orgánicas se lavaron con solución sat. de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo resultante se purificó en gel de sílice (eluyendo con 0 a 30% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (110 mg, 53%).

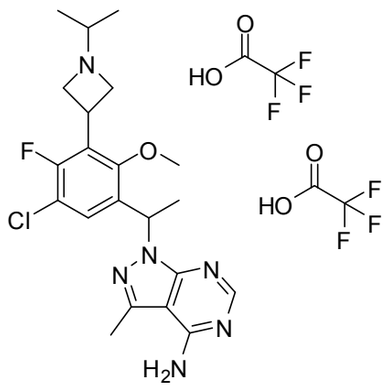
Etapa 7. 3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–fluoro–2–metoxifenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo



A una solución de 3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (7,9

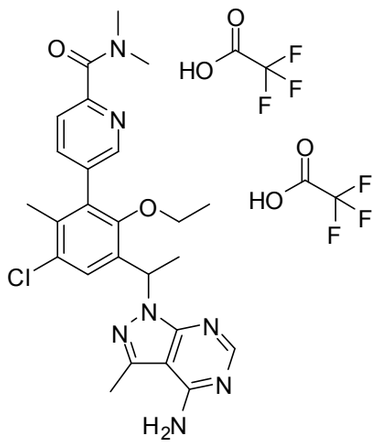
mg, 0,053 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,6 mL) se añadió hidruro de sodio (60%, 2,5 mg, 0,11 mmol) a 0 ^{o}C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla se añadió una solución de 3–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–2–fluoro–6–metoxifenil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (20 mg, 0,053 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 35 ^{o}C durante la noche, luego se neutralizó con agua, se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para obtener el producto deseado que se usó en la siguiente etapa directamente. LCMS calculada para $C_{23}H_{29}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 491,2; exp.: 491,1.

Etapa 8. 1–{1–[5–Cloro–4–fluoro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–2–metoxifenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina, bis(trifluoroacetato)

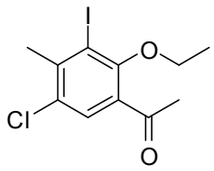


Una mezcla de 3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–fluoro–2–metoxifenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (14 mg, 0,028 mmol) en cloruro de metileno (0,2 mL) se trató con cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (0,2 mL, 0,8 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora y luego el solvente se eliminó para dar sal de HCl de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–4–fluoro–2–metoxifenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina. A una mezcla de la sal cruda de HCl en acetonitrilo (0,1 mL)/metanol (0,1 mL)/tetrahidrofurano (0,1 mL) se añadió *N,N*–diisopropiletilamina (0,1 mL, 0,6 mmol), seguido de acetona (0,050 mL, 0,68 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de la adición de triacetoxiborhidruro de sodio (0,030 g, 0,14 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se neutralizó y se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de TFA, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de TFA. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{21}H_{27}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 433,2; exp.: 433,1.

Ejemplo 14. 5–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato)

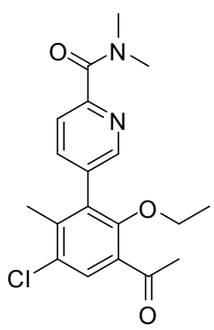


Etapa 1. 1–(5–Cloro–2–etoxi–3–yodo–4–metilfenil)etanona



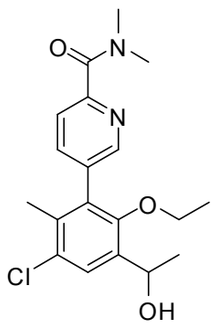
1–(5–Cloro–2–hidroxi–3–yodo–4–metilfenil)etanona (18,9 g, 60,9 mmol) (del Ejemplo 1, Etapa 1) se disolvió en *N,N*–dimetilformamida (60,8 mL). Yodoetano (7,3 mL, 91 mmol) se añadió seguido de carbonato de potasio (17 g, 120 mmol). La reacción se calentó a 60 ºC durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con éter. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron y se purificaron en gel de sílice (eluyendo con 0–10% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (18,9 g, 91,7%). LCMS calculada para $C_{11}H_{13}ClIO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 339,0; exp.: 339,0.

Etapa 2. 5–(3–Acetil–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido



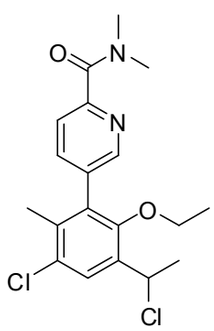
A una mezcla de 1–(5–cloro–2–etoxi–3–yodo–4–metilfenil)etanona (0,69 g, 2,0 mmol) y *N,N*–dimetil–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)piridin–2–carboxamido (0,68 g, 2,4 mmol) en 1,4–dioxano (10 mL), carbonato de potasio (0,56 g, 4,1 mmol) en agua (3 mL, 200 mmol) se añadió. La reacción se burbujeó con N_2. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,24 g, 0,20 mmol) se añadió y N_2 se burbujeó. La reacción se agitó durante la noche a 95 ºC. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron y se purificaron en gel de sílice (eluyendo con 0 a 90% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (0,6 g, 82%). LCMS calculada para $C_{19}H_{22}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 361,1; exp.: 361,0.

Etapa 3. 5–[3–Cloro–6–etoxi–5–(1–hidroxietil)–2–metilfenil]–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido



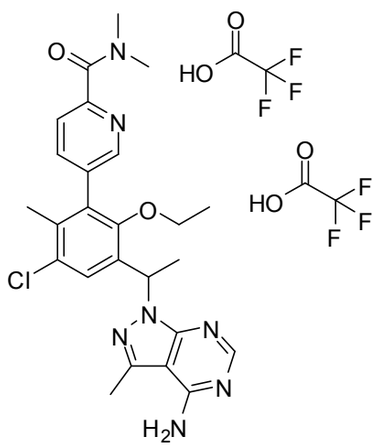
A una solución de 5–(3–acetil–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (0,60 g, 1,7 mmol) en metanol (10 mL) enfriada a 0 ^oC se añadió tetrahidroborato de sodio (0,075 g, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se neutralizó con agua, se extrajo con EtOAc. Los extractos se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar alcohol crudo (0,6 g). LCMS calculada para $C_{19}H_{24}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 363,1; exp.: 363,0.

Etapa 4. 5–[3–Cloro–5–(1–cloroetil)–6–etoxi–2–metilfenil]–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido



Cloruro cianúrico (0,43 g, 2,3 mmol) se añadió a *N,N*–dimetilformamida (0,18 mL, 2,3 mmol) a temperatura ambiente. Después de la formación de un sólido blanco (10 minutos), cloruro de metileno (10 mL) se añadió, seguido de 5–[3–cloro–6–etoxi–5–(1–hidroxietil)–2–metilfenil]–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (0,6 g, 2 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con diclorometano y se lavó con solución sat. de $NaHCO_3$. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (eluyendo con 0 a 50% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (0,58, 90%). LCMS calculada para $C_{19}H_{23}Cl_2NO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 381,1; exp.: 381,0.

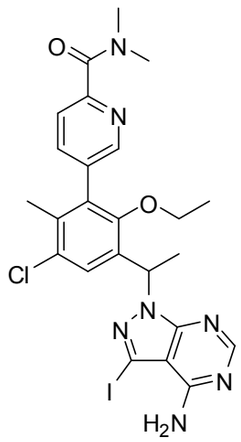
Etapa 5. 5–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato)



A una solución de 3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (47 mg, 0,31 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (3 mL) se añadió hidruro de sodio (60%, 12,6 mg, 0,524 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla se añadió una solución de 5–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–etoxi–2–metilfenil]–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (100 mg, 0,3 mmol, del Ejemplo 14, etapa 4) en *N,N*–dimetilformamida (1 mL). La reacción se agitó a 35 °C durante la noche. La reacción se neutralizó y se aplicó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de TFA, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de una sal de bis–TFA. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{25}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 494,2; exp.: 494,1.

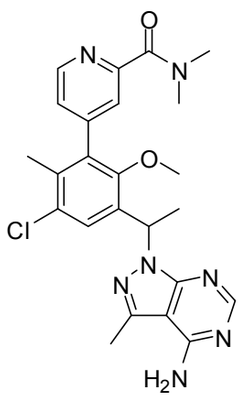
Ejemplo 15. 5–{3–[1–(4–Amino–3–yodo–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–

il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido

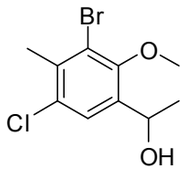


A una mezcla de 3–yodo–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (de CNH Technologies, 120 mg, 0,46 mmol), carbonato de cesio (200 mg, 0,62 mmol) y yoduro de potasio (7,0 mg, 0,042 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (1 mL) se añadió 5–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–etoxi–2–metilfenil]–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (160 mg, 0,42 mmol, del Ejemplo 14, etapa 4) y la mezcla se agitó a 140 ^{o}C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron y se purificaron en gel de sílice (eluyendo con 0 a 10% de MeOH en diclorometano) para dar el producto deseado (0,12 g, 47%). El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{24}H_{26}ClIN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 606,1; exp.: 606,0.

Ejemplo 16. 4–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido

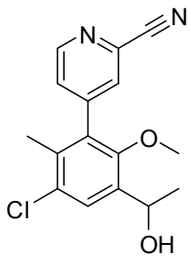


Etapa 1. 1–(3–Bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etanol



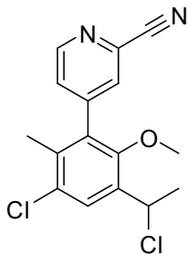
Tetrahidroborato de sodio (0,31 g, 8,1 mmol) se añadió a una mezcla de 1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etanona (del Ejemplo 11, Etapa 1) (1,5 g, 5,4 mmol) en metanol (25 mL) a 0 ^{o}C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ *sat.*, agua, salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0 a 40% de EtOAc en hexanos (0,30 g, 90%).

Etapa 2. 4–[3–Cloro–5–(1–hidroxietil)–6–metoxi–2–metilfenil]piridin–2–carbonitrilo



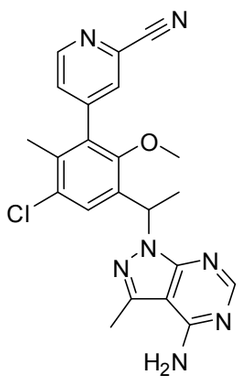
Una mezcla de 1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etanol (0,30 g, 1,1 mmol), 4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)piridin–2–carbonitrilo (de Combi–Blocks, 0,27 g, 1,2 mmol), carbonato de sodio (230 mg, 2,1 mmol) y [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (100 mg, 0,13 mmol) en acetonitrilo (8 mL)/agua (2 mL) se desgasificó y luego se rellenó con N_2. La reacción se agitó a 95 ºC durante 2 horas, luego se enfrió y se diluyó con acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ *sat*., agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0 a 40% de EtOAc en hexanos (0,249 g, 75%). LCMS calculada para $C_{16}H_{16}ClN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 303,1; exp.: 303,0

Etapa 3. 4–[3–Cloro–5–(1–cloroetil)–6–metoxi–2–metilfenil]piridin–2–carbonitrilo



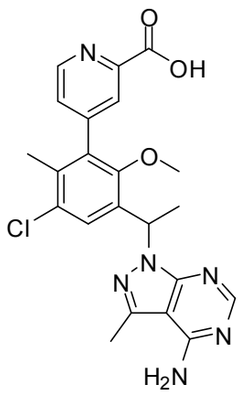
Una mezcla de cloruro cianúrico (170 mg, 0,94 mmol) y *N,N*–dimetilformamida (73 µL, 0,94 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego una solución de 4–[3–cloro–5–(1–hidroxietil)–6–metoxi–2–metilfenil]piridin–2–carbonitrilo (190 mg, 0,628 mmol) en cloruro de metileno (4 mL) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con $NaHCO_3$ *sat.*, agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación (121 mg, 60%). LCMS calculada para $C_{16}H_{15}Cl_2N_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 321,0; exp.: 321,0

Etapa 4. 4–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}piridin–2–carbonitrilo



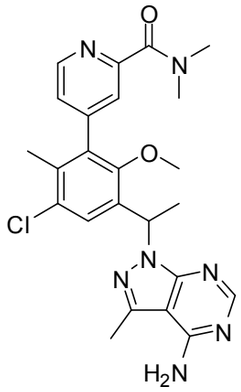
Hidruro de sodio (20 mg, 0,50 mmol) se añadió a una mezcla de 4–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–metoxi–2–metilfenil]piridin–2–carbonitrilo (90 mg, 0,28 mmol), 3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (63 mg, 0,42 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (4 mL) y la reacción se agitó a 30 °C durante la noche. La mezcla se enfrió, se trató con agua y luego se filtró para proporcionar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{22}H_{21}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 434,1; exp.: 434,2

Etapa 5. Ácido 4–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}piridin–2–carboxílico



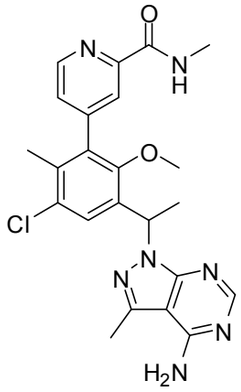
Hidróxido de sodio (1,0 M) en agua (0,70 mL, 0,70 mmol) se añadió a una mezcla de 4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}piridin–2–carbonitrilo (0,060 g, 0,14 mmol) en etanol (1,0 mL) y la mezcla resultante se calentó a 95 ^{o}C durante 6 horas. En este tiempo, HCl *conc.* se añadió para ajustar el pH a ~ 3. El solvente se eliminó y el residuo se usó en la etapa siguiente sin ulterior purificación. LCMS calculada para $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 453,1; exp.: 453,2

Etapa 6. 4–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido



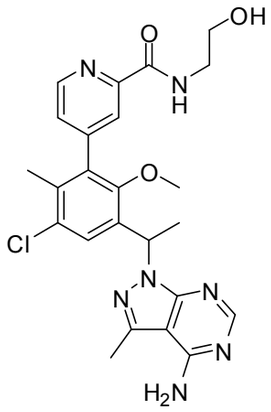
2,0 M Dimetilamina en THF (0,14 mL, 0,28 mmol) se añadió a una solución de ácido 4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}piridin–2–carboxílico (9,6 mg, 0,021 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (10 mg, 0,03 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,7 mL) a temperatura ambiente seguido de la adición de trietilamina (8,8 µL, 0,064 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla cruda se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 480,2; exp.: 480,2.

Ejemplo 17. 4–(3–(1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–*N*–metilpicolinamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 16, Etapa 6, con solución 2,0 M de metilamina en THF reemplazando dimetilamina 2,0 M en THF. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{23}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 466,2; exp.: 466,2.

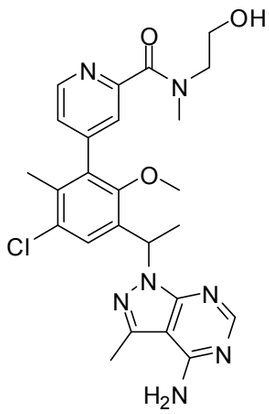
Ejemplo 18. 4–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N*–(2–hidroxietil)piridin–2–carboxamido



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 16, Etapa 6, con etanolamina reemplazando 2,0 M dimetilamina en THF. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{24}H_{27}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 496,2; exp.: 496,2.

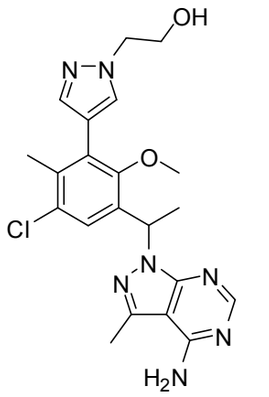
Ejemplo 19. 4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N*–(2–hidroxietil)–*N*–metilpiridin–2–

carboxamido

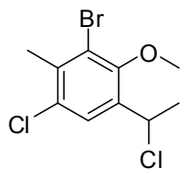


Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 16, Etapa 6, con 2–(metilamino)etanol reemplazando 2,0 M dimetilamina en THF. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{25}H_{29}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 510,2; exp.: 510,2.

Ejemplo 20. 2–(4–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–1*H*–pirazol–1–il)etanol



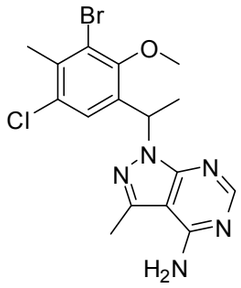
Etapa 1. 3–Bromo–1–cloro–5–(1–cloroetil)–4–metoxi–2–metilbenceno



Una mezcla de cloruro cianúrico (1,7 g, 9,2 mmol) y *N,N*–dimetilformamida (710 µL, 9,2 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego una solución de 1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etanol (del Ejemplo 16, Etapa 1) (1,72 g, 6,15 mmol) en cloruro de metileno (34 mL) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con $NaHCO_3$ *sat.*, agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0

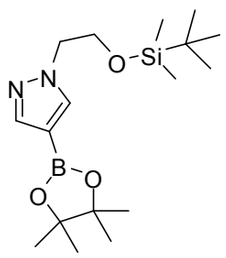
a 10% de EtOAc en hexanos (1,01 g, 60%).

Etapa 2. 1–[1–(3–Bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina



Hidruro de sodio (36 mg, 0,91 mmol) se añadió a una mezcla de 3–bromo–1–cloro–5–(1–cloroetil)–4–metoxi–2–metilbenceno (150 mg, 0,503 mmol), 3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (110 mg, 0,76 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (8 mL) y la reacción se agitó a 30 ^{o}C durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con $NaHCO_3$ *sat*., agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0 a 70% de EtOAc en CH_2Cl_2 (103 mg, 50%). LCMS calculada para $C_{16}H_{18}BrClN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 410,0; exp.: 410. Los productos racémicos se aplicaron a una columna Phenomenex Lux–Cellulose 1 (21,1x250 mm, 5 micrones de tamaño de partícula), eluyendo con 5% de etanol en hexanos a una tasa de flujo de 18 mL/min, ~ 13 mg/inyección, para proporcionar dos enantiómeros.

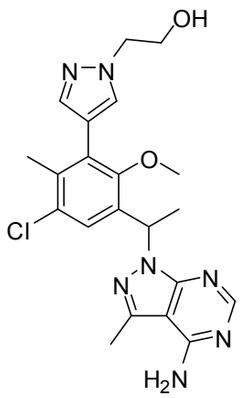
*Etapa 3. 1–(2–{[*ter*–Butil(dimetil)silil]oxi}etil)–4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1H–pirazol*



Ter–butóxido de potasio (1,0 M) en THF (0,60 mL, 0,60 mmol) se añadió a una solución de 4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1*H*–pirazol (0,1 g, 0,5 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (1,5 mL) a 0 ^{o}C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, luego se enfrió hasta 0 ^{o}C y se trató con (2–bromoetoxi)(ter–butil)dimetilsilano (0,2 mL, 0,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ *sat*., agua, salmuera, se secó

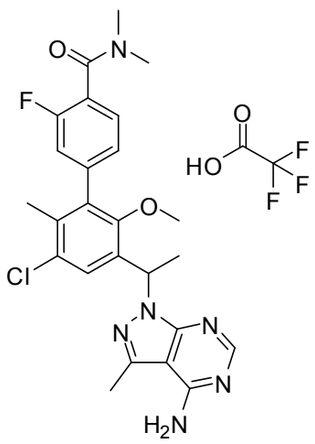
sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0 a 30% de EtOAc en hexanos. Calculado para $C_{17}H_{34}BN_2O_3Si$ $(M+H)^+$: m/z = 353,2; exp.: 353,1.

Etapa 4. 2–(4–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–1H–pirazol–1–il)etanol

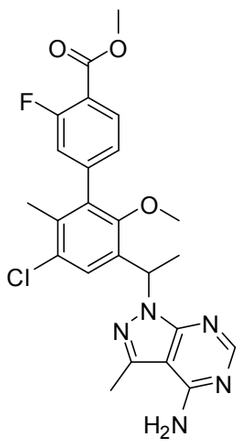


Una mezcla de 1–[1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (0,026 g, 0,062 mmol) (quiral puro, primer pico de la Etapa 2), 1–(2–{[ter–butil(dimetil)silil]oxi}etil)–4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1*H*–pirazol (0,024 g, 0,069 mmol), carbonato de sodio (13 mg, 0,12 mmol) y [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (6,1 mg, 0,0075 mmol) en acetonitrilo (0,5 mL)/agua (0,1 mL) se desgasificó y luego se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se agitó a 95 ºC durante 2 horas, luego se trató con *HCl conc.* (0,1 mL) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla cruda se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{21}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 442,2; exp.: 442,2.

Ejemplo 21. 3'–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5'–cloro–3–fluoro–2'–metoxi–*N,N*,6'–trimetilbifenil–4–carboxamido trifluoroacetato

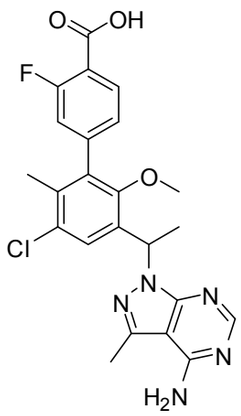


Etapa 1. 3'–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5'–cloro–3–fluoro–2'–metoxi–6'–metilbifenil–4–carboxilato de metilo



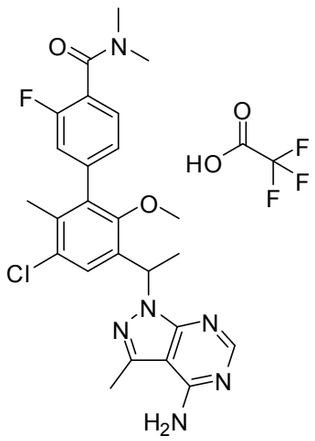
Una mezcla de 1–[1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (60 mg, 0,15 mmol, quiral puro, primer pico del Ejemplo 20, Etapa 2), ácido [3–fluoro–4–(metoxicarbonil)fenil]borónico (de Combi–Blocks, 0,041 g, 0,20 mmol), carbonato de sodio (36 mg, 0,34 mmol) y [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (6 mg, 0,007 mmol) en acetonitrilo (1,2 mL)/agua (0,3 mL) se trató con vacío y luego se rellenó con N_2. La reacción se agitó a 95 ºC durante 2 horas. A continuación, el solvente se eliminó y la mezcla cruda se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0 a 70% de EtOAc en CH_2Cl_2, para dar el producto deseado (54 mg, 75%). LCMS calculada para $C_{24}H_{24}ClFN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 484,2; exp.: 484,1

Etapa 2. Ácido 3'–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5'–cloro–3–fluoro–2'–metoxi–6'–metilbifenil–4–carboxílico



Hidróxido de litio monohidrato (13 mg, 0,31 mmol) se añadió a una solución de 3'–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5'–cloro–3–fluoro–2'–metoxi–6'–metilbifenil–4–carboxilato de metilo preparado antes (0,030 g, 0,062 mmol) en metanol (0,2 mL)/tetrahidrofurano (0,2 mL)/agua (0,09 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se trató con *HCl conc.* (60 uL) para ajustar el pH a 2. El solvente se eliminó para proporcionar el producto crudo que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LCMS calculada para $C_{23}H_{22}ClFN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 470,1; exp.: 470,2

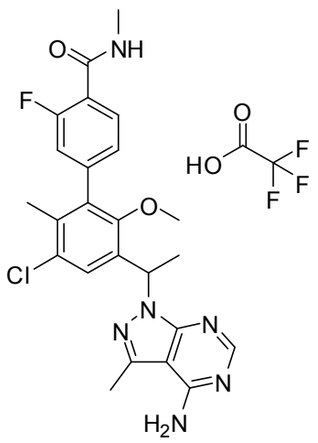
Etapa 3. 3'–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5'–cloro–3–fluoro–2'–metoxi–N,N,6'–trimetilbifenil–4–carboxamido, trifluoroacetato



2,0 M Dimetilamina en THF (0,1 mL, 0,2 mmol) se añadió a una solución de ácido 3'–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5'–cloro–3–fluoro–2'–metoxi–6'–metilbifenil–4–carboxílico (12 mg, 0,026 mmol) hecho con anterioridad y hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (20 mg, 0,04 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,7 mL) a temperatura ambiente seguido de adición de trietilamina (11 µL, 0,077 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora, se neutralizó con agua. La mezcla

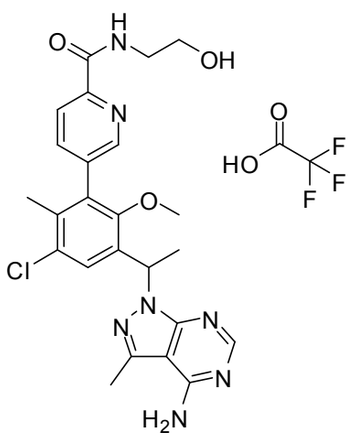
cruda se aplicó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de TFA, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de TFA. El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{25}H_{27}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 497,2; exp.: 497,2.

Ejemplo 22. 3'–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5'–cloro–3–fluoro–2'–metoxi–*N*,6'–dimetilbifenil–4–carboxamido, trifluoroacetato



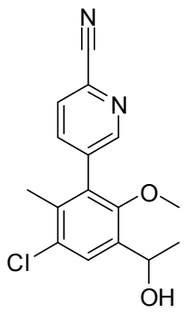
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 21, Etapa 3, con 2,0 M de metilamina en THF reemplazando 2,0 M dimetilamina en THF. El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{24}H_{25}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 483,2; exp.: 483,2.

Ejemplo 23. 5–(3–(1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–*N*–(2–hidroxietil)picolinamida, trifluoroacetato



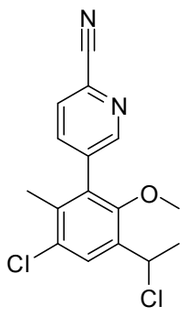
Etapa 1. 5–[3–Cloro–5–(1–hidroxietil)–6–metoxi–2–metilfenil]piridin–2–

carbonitrilo



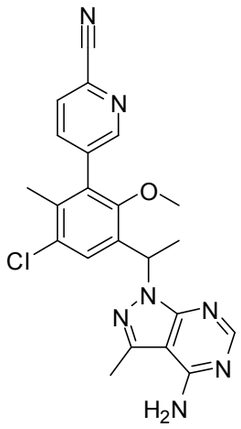
Una mezcla de 1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etanol (0,15 g, 0,54 mmol), 5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)piridin–2–carbonitrilo (de Frontier, 0,14 g, 0,59 mmol), carbonato de sodio (110 mg, 1,1 mmol) y [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (52 mg, 0,064 mmol) en acetonitrilo (4 mL)/agua (1 mL) se desgasificó y luego se rellenó con N_2. La reacción se agitó a 95 ºC durante 2 h, se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ *sat*., agua, salmuera y luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0 a 40% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (114 mg, 70%). LCMS calculada para $C_{16}H_{16}ClN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 303,1; exp.: 303,0

Etapa 2. 5–[3–Cloro–5–(1–cloroetil)–6–metoxi–2–metilfenil]piridin–2–carbonitrilo



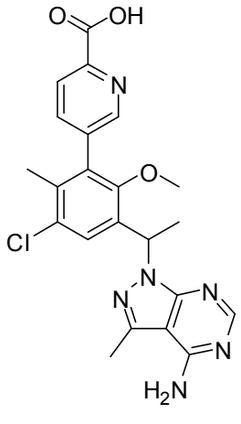
Una mezcla de cloruro cianúrico (170 mg, 0,94 mmol) y *N,N*–dimetilformamida (73 µL, 0,94 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego una solución de 5–[3–cloro–5–(1–hidroxietil)–6–metoxi–2–metilfenil]piridin–2–carbonitrilo (190 mg, 0,628 mmol) en cloruro de metileno (4 mL) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con $NaHCO_3$ *sat*., agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, luego se filtró y se concentró. El producto crudo resultante se usó directamente en la etapa siguiente sin ulterior purificación (110 mg, 55%). LCMS calculada para $C_{16}H_{15}Cl_2N_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 321,0; exp.: 321,0

Etapa 3. 5–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}piridin–2–carbonitrilo



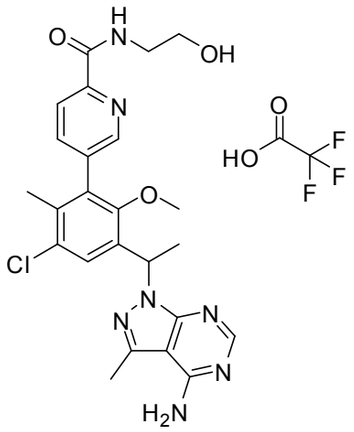
Hidruro de sodio (20 mg, 0,50 mmol) se añadió a una mezcla de 5–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–metoxi–2–metilfenil]piridin–2–carbonitrilo (90 mg, 0,28 mmol), 3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (63 mg, 0,42 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (4 mL) y la reacción se agitó a 30 ^{o}C durante la noche. La mezcla se trató con agua y luego se filtró para proporcionar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{22}H_{21}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 434,1; exp.: 434,2

Etapa 4. Ácido 5–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}piridin–2–carboxílico



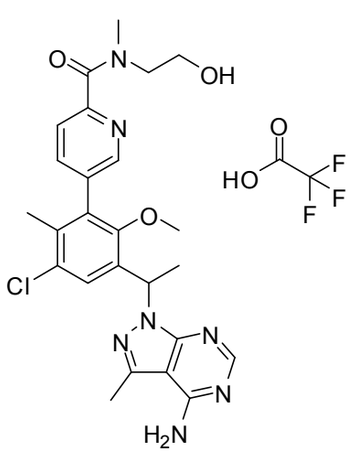
Hidróxido de sodio (1,0 M) en agua (0,70 mL, 0,70 mmol) se añadió a una mezcla de 5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}piridin–2–carbonitrilo (0,060 g, 0,14 mmol) en etanol (1,0 mL). La reacción se calentó a 95 ^{o}C durante 6 horas, seguido de la adición de *HCl conc.* para ajustar el pH a ~ 3. El solvente se eliminó y el residuo resultante se usó en la etapa siguiente sin ulterior purificación. LCMS calculada para $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 453,1; exp.: 453,2

Etapa 5. 5–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–N–(2–hidroxietil)picolinamida, trifluoroacetato



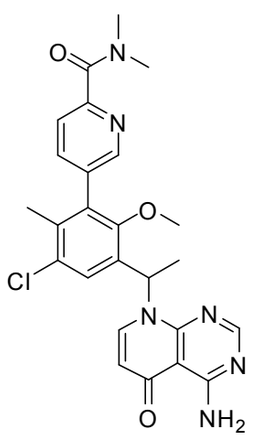
Etanolamina (15 µL, 0,25 mmol) se añadió a una solución de ácido 5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}piridin–2–carboxílico (9,6 mg, 0,021 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (10 mg, 0,03 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,7 mL) a temperatura ambiente seguido de adición de trietilamina (8,8 µL, 0,064 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora y luego se neutralizó con agua. La mezcla cruda se aplicó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de TFA, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de TFA. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{24}H_{27}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 496,2; exp.: 496,2.

Ejemplo 24. 4–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N*–(2–hidroxietil)–*N*–metilpiridin–2–carboxamido, trifluoroacetato

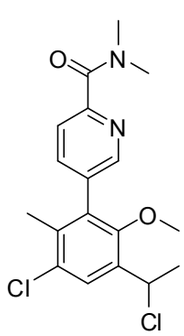


Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 23, con 2–(metilamino)etanol reemplazando etanolamina. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{25}H_{29}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 510,2; exp.: 510,2.

Ejemplo 25. 5–{3–[1–(4–Amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5*H*)–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido

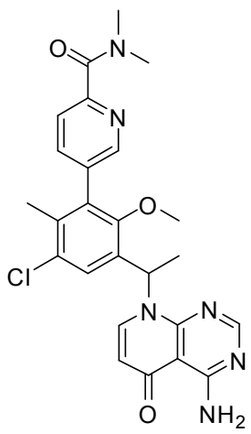


Etapa 1. 5–[3–Cloro–5–(1–cloroetil)–6–metoxi–2–metilfenil]–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido



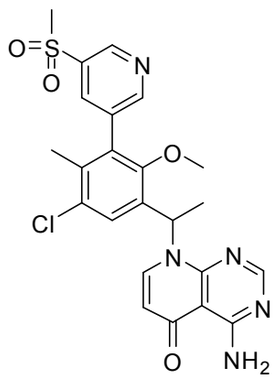
Una mezcla de cloruro cianúrico (de Aldrich, 690 mg, 3,7 mmol) y *N,N*–dimetilformamida (290 µL, 3,7 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego una solución de 5–[3–cloro–5–(1–hidroxietil)–6–metoxi–2–metilfenil]–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (869 mg, 2,49 mmol) en cloruro de metileno (14 mL) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con $NaHCO_3$ *sat.*, agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0 a 100% de EtOAc en hexanos.

Etapa 2. 5–{3–[1–(4–Amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5H)–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido



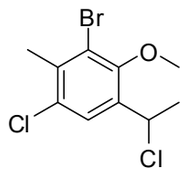
A una mezcla de 4–aminopirido[2,3–d]pirimidin–5(8*H*)–ona (de VWR, 4,8 mg, 0,030 mmol), carbonato de cesio (14 mg, 0,044 mmol) y yoduro de potasio (0,50 mg, 0,0030 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,1 mL) se añadió 5–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–metoxi–2–metilfenil]–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (11 mg, 0,030 mmol). La mezcla se agitó a 140 ^{o}C durante 1 hora. La mezcla de reacción se aplicó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{25}H_{26}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 493,2; exp.: 493,1. Los productos racémicos se aplicaron a una columna Phenomenex Lux–Cellulose 1 (21,1x250 mm, 5 micrones de tamaño de partícula), eluyendo con 30% de etanol en hexanos a una tasa de flujo de 18 mL/min, 4,2 mg/inyección, para proporcionar dos enantiómeros aislados. Este primer pico aislado tenía un tiempo de retención de 15,39 min y el segundo pico tenía un tiempo de retención de 22,98. Para el segundo pico: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9,86 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,65~7,58 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 6,84 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 8,0 Hz), 5,95 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,93 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,68 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 26. 4–Amino–8–(1–{5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–[5–(metilsulfonil)piridin–3–il]fenil}etil)pirido[2,3–d]pirimidin–5(8*H*)–ona, bis(trifluoroacetato)



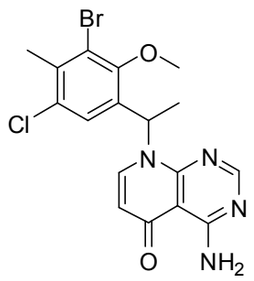
2 – TFA

Etapa 1. 3–Bromo–1–cloro–5–(1–cloroetil)–4–metoxi–2–metilbenceno



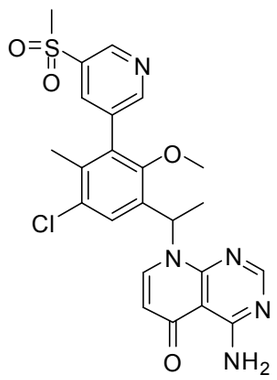
Una mezcla de cloruro cianúrico (1,7 g, 9,2 mmol) y *N,N*–dimetilformamida (710 µL, 9,2 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego una solución de 1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etanol (1,72 g, 6,15 mmol) en cloruro de metileno (34 mL) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con $NaHCO_3$ sat., agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0 a 10% de EtOAc en hexanos.

Etapa 2. 4–Amino–8–[1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]pirido[2,3–d]pirimidin–5(8H)–ona



A una mezcla de 4–aminopirido[2,3–d]pirimidin–5(8*H*)–ona (0,80 g, 4,9 mmol), carbonato de cesio (2,4 g, 7,3 mmol) y yoduro de potasio (82 mg, 0,49 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (20 mL) se añadió 3–bromo–1–cloro–5–(1–cloroetil)–4–metoxi–2–metilbenceno (1,47 g, 4,93 mmol) y la mezcla se agitó a 140 ^oC durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo. El precipitado se recolectó y se secó para dar el compuesto deseado. LCMS calculada para $C_{17}H_{17}BrClN_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 423,0; exp.: 423,0.

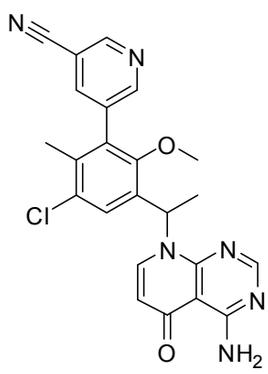
Etapa 3. 4–Amino–8–(1–{5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–[5–(metilsulfonil)piridin–3–il]fenil}etil)pirido[2,3–d]pirimidin–5(8H)–ona, bis(trifluoroacetato)



2 – TFA

Una mezcla de 4–amino–8–[1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]pirido[2,3–d]pirimidin–5(8*H*)–ona (25 mg, 0,059 mmol), 3–(metilsulfonil)–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)piridina (de PepTech, 18 mg, 0,065 mmol), carbonato de sodio (13 mg, 0,12 mmol) y [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (5,8 mg, 0,0071 mmol) en acetonitrilo (0,5 mL) /agua (0,1 mL) se desgasificó con N_2 y luego se agitó a 90 ºC durante 2 hora. La mezcla cruda se enfrió y se purificó po RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de ácido trifluoroacético, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{23}H_{23}ClN_5O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 500,1; exp.: 500,0.

Ejemplo 27. 5–{3–[1–(4–Amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5*H*)–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}nicotinonitrilo bis(trifluoroacetato)

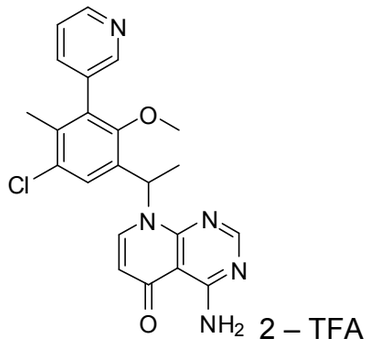


2 – TFA

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 26, con éster pinacólico de ácido 3–cianopiridin–5–borónico (de Frontier) reemplazando 3–(metilsulfonil)–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–

dioxaborolan–2–il)piridina. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{23}H_{20}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 447,1; exp.: 447,1.

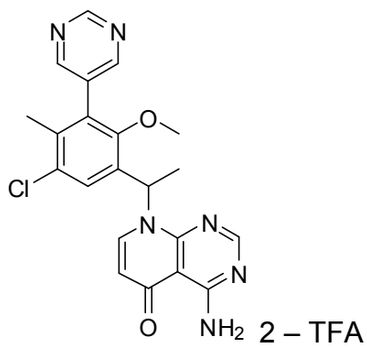
Ejemplo 28. 4–Amino–8–[1–(5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–piridin–3–ilfenil)etil]pirido[2,3–d]pirimidin–5(8*H*)–ona, bis(trifluoroacetato)



2 – TFA

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 26, con ácido piridin–3–borónico (de Aldrich) reemplazando 3–(metilsulfonil)–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)piridina. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{22}H_{21}ClN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 422,1; exp.: 422,0.

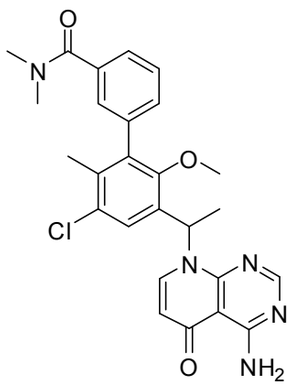
Ejemplo 29. 4–Amino–8–[1–(5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–pirimidin–5–ilfenil)etil]pirido[2,3–d]pirimidin–5(8*H*)–ona, bis(trifluoroacetato)



2 – TFA

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 26, con ácido pirimidin–5–borónico (de Frontier) reemplazando 3–(metilsulfonil)–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)piridina. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{21}H_{20}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 423,1; exp.: 423,0.

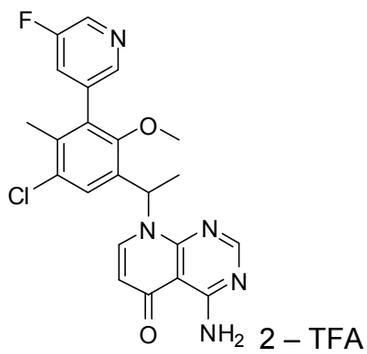
Ejemplo 30. 3'–[1–(4–Amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5*H*)–il)etil]–5'–cloro–2'–metoxi–*N,N*,6'–trimetilbifenil–3–carboxamido, bis(trifluoroacetato)



2 – TFA

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 26, con ácido 3–(*N,N*–dimetilaminocarbonil)bencenborónico (de Frontier) reemplazando 3–(metilsulfonil)–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)piridina. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{26}H_{27}ClN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 492,2; exp.: 492,1.

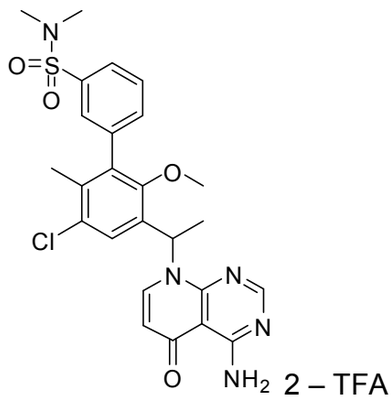
Ejemplo 31. 4–Amino–8–{1–[5–cloro–3–(5–fluoropiridin–3–il)–2–metoxi–4–metilfenil]etil}pirido[2,3–d]pirimidin–5(8*H*)–ona, bis(trifluoroacetato)



2 – TFA

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 26, con ácido 5–fluoropiridin–3–borónico (de Combi–Blocks) reemplazando 3–(metilsulfonil)–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)piridina. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{22}H_{20}ClFN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 440,1; exp.: 440,0.

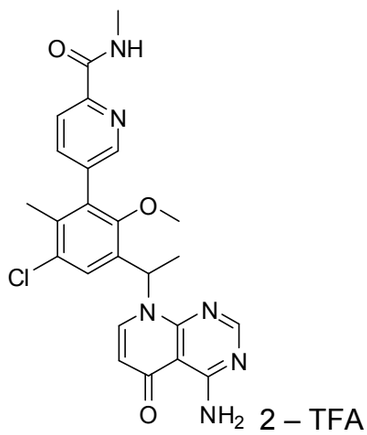
Ejemplo 32. 3'–[1–(4–Amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5*H*)–il)etil]–5'–cloro–2'–metoxi–*N,N*,6'–trimetilbifenil–3–sulfonamida bis(trifluoroacetato)



2 – TFA

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 26, con *N,N*–dimetil 3–boronobencensulfonamida (de Combi–Blocks) reemplazando 3–(metilsulfonil)–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)piridina. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{25}H_{27}ClN_5O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 528,1; exp.: 528,1.

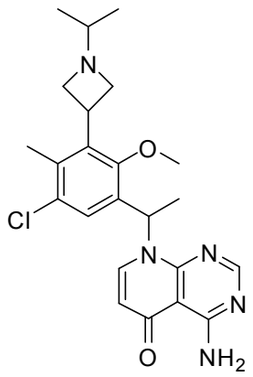
Ejemplo 33. 5–{3–[1–(4–amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5*H*)–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N*–metilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato)



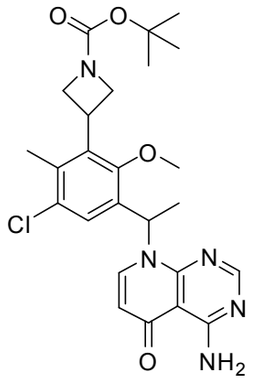
2 – TFA

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 26, con éster pinacólico del ácido 2–(N–metilamidocarboxi)–5–piridinborónico (de Frontier) reemplazando 3–(metilsulfonil)–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)piridina. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{24}H_{24}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 479,2; exp.: 479,1.

Ejemplo 34. 4–Amino–8–{1–[5–cloro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–2–metoxi–4–metilfenil]etil}pirido[2,3–d]pirimidin–5(8*H*)–ona

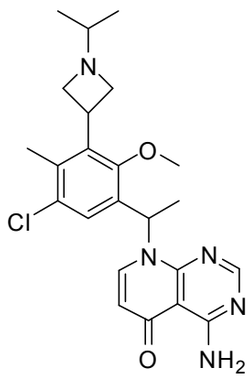


Etapa 1. 3–{3–[1–(4–amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5H)–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo



A una mezcla de 4–aminopirido[2,3–d]pirimidin–5(8*H*)–ona (de VWR) (8,6 mg, 0,053 mmol), carbonato de cesio (26 mg, 0,080 mmol) y yoduro de potasio (0,89 mg, 0,0053 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,2 mL) se añadió 3–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–metoxi–2–metilfenil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (20 mg, 0,05 mmol, del Ejemplo 1, etapa 5, intermediario racémico). La mezcla se agitó a 140 ^{o}C durante 1 hora, luego se enfrió y se diluyó con agua, se extrajo con éter. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para obtener el producto crudo que se usó en la etapa siguiente directamente. LCMS calculada para $C_{25}H_{31}ClN_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 500,2; exp.: 500,1.

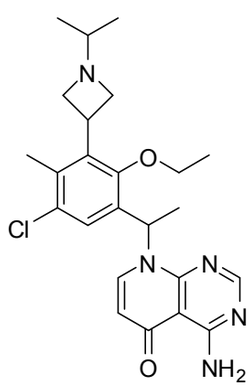
Etapa 2. 4–Amino–8–{1–[5–cloro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–2–metoxi–4–metilfenil]etil}pirido[2,3–d]pirimidin–5(8H)–ona



Una solución de 3–{3–[1–(4–amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5H)–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (27 mg, 0,053 mmol) en cloruro de metileno (0,25 mL) se trató con cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (0,13 mL, 0,50 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se destiló hasta sequedad para dar 4–amino–8–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]pirido[2,3–d]pirimidin–5(8*H*)–ona en forma de una sal de HCl.

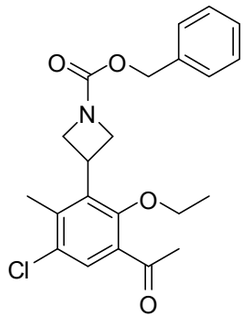
A una mezcla de la sal cruda de HCl en acetonitrilo (0,2 mL)/metanol (0,2 mL)/tetrahidrofurano (0,2 mL) se añadió *N,N*–diisopropiletilamina (0,046 mL, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta disolver el sólido, luego se trató con acetona (0,032 mL, 0,43 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos antes de la adición de triacetoxiborhidruro de sodio (0,034 g, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se neutralizó y se aplicó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{23}H_{29}ClN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 442,2; exp.: 442,1.

Ejemplo 35. 4–Amino–8–{1–[5–cloro–2–etoxi–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–4–metilfenil]etil}pirido[2,3–d]pirimidin–5(8*H*)–ona, bis(trifluoroacetato)



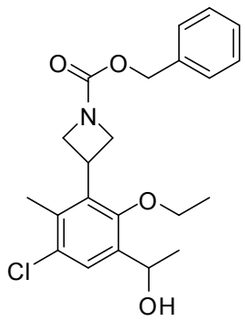
2 – TFA

Etapa 1. 3–(3–acetil–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)azetidin–1–carboxilato de bencilo



Zinc (0,967 g, 14,8 mmol) se suspendió con 1,2–dibromoetano (0,085 mL, 0,98 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (17 mL). La mezcla se calentó a 70 ^{o}C durante 10 minutos y, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Clorotrimetilsilano (0,125 mL, 0,984 mmol) se añadió gota a gota y se continuó agitando durante 1 hora. Una solución de 3–yodoazetidin–1–carboxilato de bencilo (de PharmaBlock) (3,9 g, 12 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (10 mL) luego se añadió y la mezcla se calentó a 40 ^{o}C durante 1 hora antes de añadir una mezcla de 1–(5–cloro–2–etoxi–3–yodo–4–metilfenil)etanona (4,4 g, 13 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,22 g, 0,24 mmol) y tri–(2–furil)fosfina (0,12 g, 0,50 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (30 mL) añadió. La mezcla de reacción se calentó hasta 70 ^{o}C y se agitó durante la noche. La mezcla luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió entre soluciones de éter y NH_4Cl *sat*. Las capas orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron y se purificaron en gel de sílice (eluyendo con 0 a 20% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (3,87 g, 78%). LCMS calculada para $C_{22}H_{25}ClNO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 402,1; exp.: 402,1.

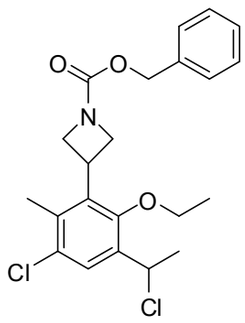
Etapa 2. 3–[3–cloro–6–etoxi–5–(1–hidroxietil)–2–metilfenil]azetidin–1–carboxilato de bencilo



A una solución de 3–(3–acetil–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)azetidin–1–carboxilato de bencilo (0,35 g, 0,87 mmol) en metanol (5 mL) enfriada a 0 ^{o}C se añadió tetrahidroborato de sodio (0,040 g, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a

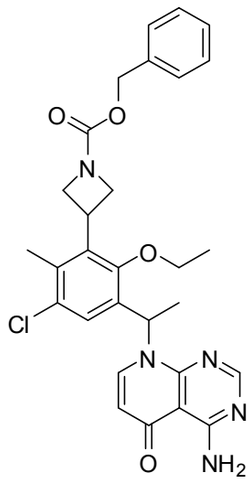
temperatura ambiente durante 1 hora, luego se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar el alcohol crudo (0,31 g, 88%). LCMS calculada para $C_{22}H_{27}ClNO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 404,2; exp.: 404,0.

Etapa 3. 3–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–etoxi–2–metilfenil]azetidin–1–carboxilato de bencilo



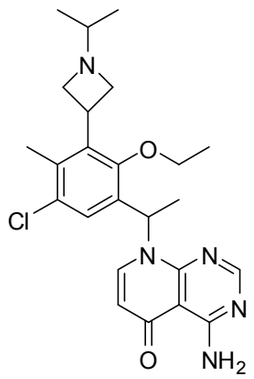
Cloruro cianúrico (200 mg, 1,1 mmol) se añadió a *N,N*–dimetilformamida (0,083 mL, 1,1 mmol) a temperatura ambiente. Después de la formación de un sólido blanco (aprox. 10 minutos), cloruro de metileno (5 mL) se añadió, seguido de 3–[3–cloro–6–etoxi–5–(1–hidroxietil)–2–metilfenil]azetidin–1–carboxilato de bencilo (310 mg, 0,77 mmol). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El agua se añadió y luego se diluyó con diclorometano. Las fases orgánicas se lavaron con solución sat. de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron y se purificaron en gel de sílice (eluyendo con 0 a 40% de EtOAc/hexanos) para dar el producto deseado (140 mg, 43%). LCMS calculada para $C_{22}H_{26}Cl_2NO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 422,1; exp.: 422,0.

Etapa 4. 3–{3–[1–(4–amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5H)–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}azetidin–1–carboxilato de bencilo



A una mezcla de 4–aminopirido[2,3–d]pirimidin–5(8*H*)–ona (11,5 mg, 0,0708 mmol), carbonato de cesio (34 mg, 0,10 mmol) y yoduro de potasio (1,2 mg, 0,0071 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,2 mL) se añadió 3–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–etoxi–2–metilfenil]azetidin–1–carboxilato de bencilo (30 mg, 0,07 mmol). La mezcla se agitó a 140 ^{o}C durante 1 hora, se enfrió y luego se diluyó con agua, se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para obtener el producto crudo que se usó en la etapa siguiente directamente. LCMS calculada para $C_{29}H_{31}ClN_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 548,2; exp.: 548,2.

Etapa 5. 4–Amino–8–{1–[5–cloro–2–etoxi–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–4–metilfenil]etil}pirido[2,3–d]pirimidin–5(8H)–ona, bis(trifluoroacetato)

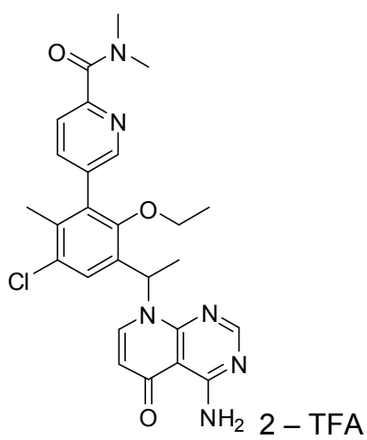


2 – TFA

A una mezcla de 3–{3–[1–(4–amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5*H*)–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}azetidin–1–carboxilato de bencilo (23 mg, 0,042 mmol) y 5% de paladio sobre carbón (10 mg) en metanol (1,6 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 0,25 M en agua (0,42 mL, 0,10 mmol). La suspensión se hidrogenó bajo una presión de balón de H_2 a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de filtrar el catalizador, el filtrado se neutralizó con solución sat. de $NaHCO_3$, se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar 4–amino–8–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–etoxi–4–metilfenil)etil]pirido[2,3–d]pirimidin–5(8*H*)–ona (7 mg, 40%). A una mezcla de la amina cruda en acetonitrilo (0,1 mL)/metanol (0,1 mL)/tetrahidrofurano (0,1 mL) se añadió *N,N*–diisopropiletilamina (0,02 mL, 0,1 mmol), seguido de acetona (0,03 mL, 0,4 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de la adición de triacetoxiborhidruro de sodio (0,044 g, 0,21 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se neutralizó con agua y se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de TFA, una tasa de flujo de 30 mL/min)

para dar el producto deseado como sal de TFA. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{24}H_{31}ClN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 456,2; exp.: 456,1.

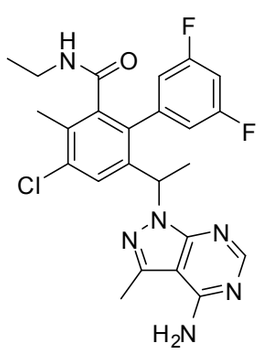
Ejemplo 36. 5–{3–[1–(4–Amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5*H*)–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato)



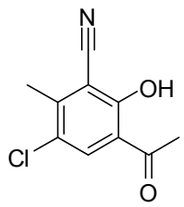
2 – TFA

A una mezcla de 4–aminopirido[2,3–d]pirimidin–5(8*H*)–ona (47 mg, 0,29 mmol), carbonato de cesio (130 mg, 0,39 mmol) y yoduro de potasio (4,4 mg, 0,026 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,8 mL) se añadió 5–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–etoxi–2–metilfenil]–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (100 mg, 0,3 mmol, del Ejemplo 14, etapa 4, intermediario racémico) y la mezcla se agitó a 140 ^oC durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con MeOH, se filtró y el filtrado se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de TFA, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de TFA. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{26}H_{28}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 507,2; exp.: 507,1.

Ejemplo 37. 6–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–4–cloro–*N*–etil–3',5'–difluoro–3–metilbifenil–2–carboxamido

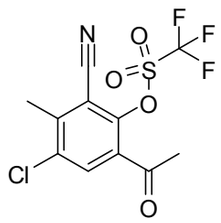


Etapa 1. 3–Acetil–5–cloro–2–hidroxi–6–metilbenzonitrilo



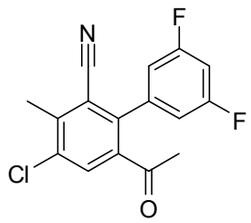
Una mezcla de 1–(3–bromo–5–cloro–2–hidroxi–4–metilfenil)etanona (4,85 g, 18,4 mmol) y cianuro de cobre (2,47 g, 27,6 mmol) en *N*–metilpirrolidinona (15 mL) se calentó a 200 ºC durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y HCl 1 N. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, luego salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio, luego se concentraron hasta secar a presión reducida. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa (3,7 g, 96%). LCMS calculada para $C_{10}H_9ClNO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 210,0; exp.: 210,1.

Etapa 2. 6–Acetil–4–cloro–2–ciano–3–metilfenil trifluorometansulfonato



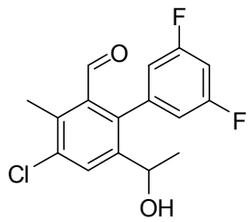
A una mezcla de 3–acetil–5–cloro–2–hidroxi–6–metilbenzonitrilo (3,70 g, 17,6 mmol) en cloruro de metileno (70 mL) se añadió trietilamina (7,4 mL, 53 mmol) seguido de anhídrido trifluorometansulfónico (4,4 mL, 26 mmol) a –78 ºC. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente de forma gradual y se agitó a temperatura ambiente 30 min. Después de neutralizar con agua, la mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta secar. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con 0 a 40% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (2,54 g, 42%). LCMS calculada para $C_{11}H_8ClF_3NO_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 342,0; exp.: 342,1.

Etapa 3. 6–Acetil–4–cloro–3',5'–difluoro–3–metilbifenil–2–carbonitrilo



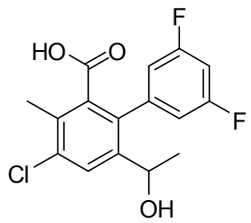
Una solución bifásica de 6–acetil–4–cloro–2–ciano–3–metilfenil trifluorometansulfonato (3,07 g, 8,98 mmol) y ácido (3,5–difluorofenil)borónico (1,70 g, 10,8 mmol) en tolueno (30 mL) / hidrógeno–carbonato de sodio 0,8 M en agua (30 mL, 30 mmol) (era $NaHCO_3$ saturado en agua) se desgasificó con N_2. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,414 g, 0,359 mmol) se añadió. La mezcla se desgasificó con N_2 durante 5 min. y se calentó a 80 ºC durante 2 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con more EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron en un sólido oscuro crudo. El material se disolvió en $CHCl_3$ y se purificó en columna de gel de sílice, eluyendo con 0 a 20% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (2,71 g, 99%). LCMS calculada para $C_{16}H_{11}ClF_2NO$ $(M+H)^+$: m/z = 306,0; exp.: 306,1.

Etapa 4. 4–Cloro–3',5'–difluoro–6–(1–hidroxietil)–3–metilbifenil–2–carbaldehído



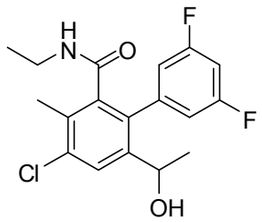
A una mezcla de 6–acetil–4–cloro–3',5'–difluoro–3–metilbifenil–2–carbonitrilo (2,43 g, 7,95 mmol) en cloruro de metileno (50 mL) se añadió 1,0 M de hidruro de diisobutilaluminio en hexano (19,9 mL, 19,9 mmol) a –78 ^oC. La reacción se calentó hasta ta durante 2 h con agitación. 5,0 M de cloruro de hidrógeno en agua (70 mL) se añadió lentamente y se continuó agitando durante 1 h. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con 0 a 50% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (2,4 g, 97%). LCMS calculada para $C_{16}H_{12}ClF_2O$ $(M–OH)^+$: m/z = 293,1; exp.: 293,1.

Etapa 5. Ácido 4–cloro–3',5'–difluoro–6–(1–hidroxietil)–3–metilbifenil–2–carboxílico



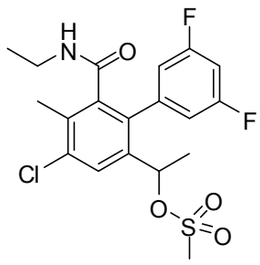
A una solución de 4–cloro–3',5'–difluoro–6–(1–hidroxietil)–3–metilbifenil–2–carbaldehído (1,00 g, 3,22 mmol) en metanol (40 mL) se añadió 1,0 M de hidróxido de sodio en agua (16 mL, 16 mmol), seguido de 1,0 M de hidróxido de sodio en agua. Después de agitar hasta temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se acidificó lentamente hasta pH 5 con HCl 1 N, luego se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron hasta secar a presión reducida. El residuo crudo se usó directamente en la siguiente etapa (1,05 g, 100%).

Etapa 6. 4–Cloro–N–etil–3',5'–difluoro–6–(1–hidroxietil)–3–metilbifenil–2–carboxamido



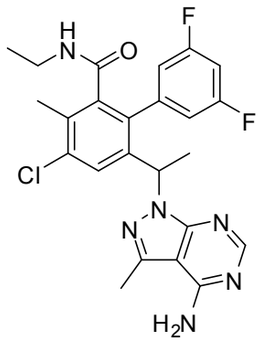
Una mezcla de ácido 4–cloro–3',5'–difluoro–6–(1–hidroxietil)–3–metilbifenil–2–carboxílico (250 mg, 0,76 mmol), clorhidrato de etilamina (94 mg, 1,1 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0,51 g, 1,1 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (4 mL) se agitó a temperatura ambiente 10 min. A la mezcla resultante se añadió *N,N*–diisopropiletilamina (0,40 mL, 2,3 mmol). Después de agitar hasta temperatura ambiente durante la noche, la reacción se neutralizó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y luego se concentró hasta secar. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con 0 a 80% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (185 mg, 68%). LCMS calculada para $C_{18}H_{19}ClF_2NO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 354,1; exp.: 354,0.

Etapa 7. 1–{4–Cloro–6–[(etilamino)carbonil]–3',5'–difluoro–5–metilbifenil–2–il}etil metansulfonato



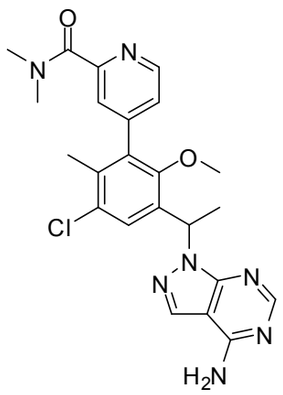
A una mezcla de 4–cloro–*N*–etil–3',5'–difluoro–6–(1–hidroxietil)–3–metilbifenil–2–carboxamido (185 mg, 0,523 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) se añadió *N,N*–diisopropiletilamina (0,18 mL, 1,0 mmol), seguido de cloruro de metansulfonilo (0,061 mL, 0,78 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente 10 min, se neutralizó por vertido en agua helada y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta secar. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa (0,226 g, 100%). LCMS calculada para $C_{19}H_{21}ClF_2NO_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 432,1; exp.: 432,1.

Etapa 8. 6–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–4–cloro–N–etil–3',5'–difluoro–3–metilbifenil–2–carboxamido

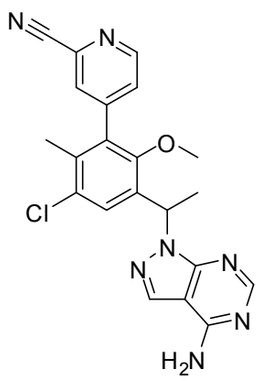


A una mezcla de 3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (de ChemBridge) (26 mg, 0,17 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,5 mL) se añadió hidruro de sodio (14 mg, 0,35 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, a la mezcla resultante se añadió a una mezcla de 1–{4–cloro–6–[(etilamino)carbonil]–3',5'–difluoro–5–metilbifenil–2–il}etil metansulfonato (50 mg, 0,1 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se neutralizó con agua. La mezcla resultante se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{24}H_{24}ClF_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 485,2; exp.: 485,1

Ejemplo 38. 4–{3–[1–(4–amino–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido

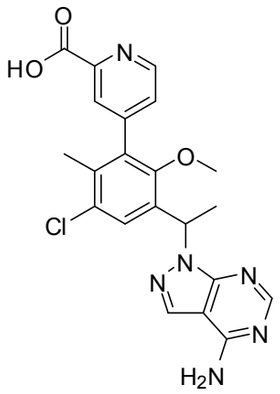


Etapa 1. 4–{3–[1–(4–amino–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}piridin–2–carbonitrilo



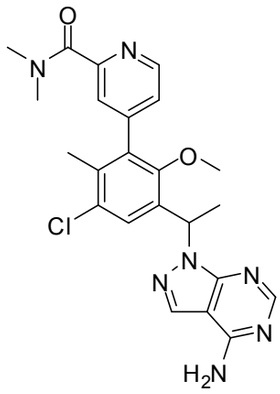
Hidruro de sodio (20. mg, 0,50 mmol) se añadió a una mezcla de 4–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–metoxi–2–metilfenil]piridin–2–carbonitrilo (del Ejemplo 16, Etapa 3) (90 mg, 0,28 mmol), 4–aminopirazolo[3,4–d]pirimidina (de Acros Organics) (57 mg, 0,42 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (4 mL) y la reacción se agitó a 30 ^{o}C durante la noche. La mezcla se trató con agua y luego se filtró para proporcionar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{21}H_{19}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 420,1; exp.: 420,1

Etapa 2. Ácido 4–{3–[1–(4–amino–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}piridin–2–carboxílico



1,0 M Hidróxido de sodio en agua (0,3 mL, 0,3 mmol) se añadió a una mezcla de 4–{3–[1–(4–amino–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}piridin–2–carbonitrilo (60 mg, 0,14 mmol) en etanol (0,3 mL). La mezcla de reacción se calentó a 95 ^{o}C durante 6 h, luego se trató con *HCl conc.* para ajustar el pH a ~ 3. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se usó en la etapa siguiente sin ulterior purificación. Calculado para $C_{21}H_{20}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 439,1; exp.: 439,2

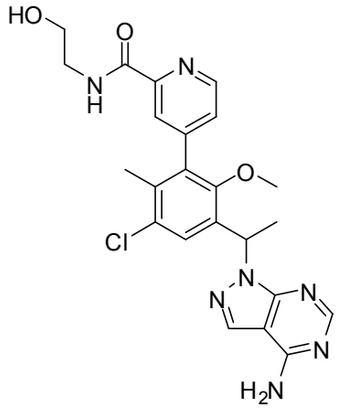
Etapa 3. 4–{3–[1–(4–amino–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido



Dimetilamina (2,0 M) en THF (0,14 mL, 0,28 mmol) se añadió a una solución de ácido 4–{3–[1–(4–amino–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}piridin–2–carboxílico (18,6 mg, 0,042 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (10 mg, 0,03 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,7 mL) a temperatura ambiente seguido de la adición de trietilamina (8,8 µL, 0,064 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora, luego se neutralizó con agua. La mezcla se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica.

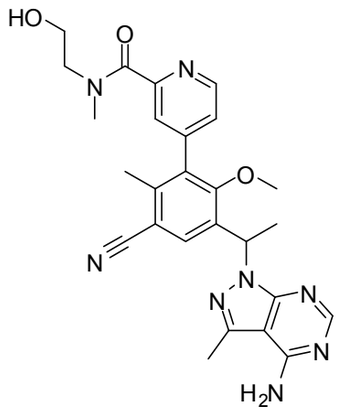
LCMS calculada para $C_{23}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 466,2; exp.: 466,2.

Ejemplo 39. 4–{3–[1–(4–amino–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N*–(2–hidroxietil)piridin–2–carboxamido



Etanolamina (2,0 M) en THF (0,14 mL, 0,28 mmol) se añadió a una solución de ácido 4–{3–[1–(4–amino–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}piridin–2–carboxílico (del Ejemplo 38, Etapa 2) (18,6 mg, 0,042 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (10 mg, 0,03 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,7 mL) a temperatura ambiente seguido de adición de trietilamina (8,8 µL, 0,064 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora, luego se neutralizó con agua. La mezcla se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{23}H_{25}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 482,2; exp.: 482,2.

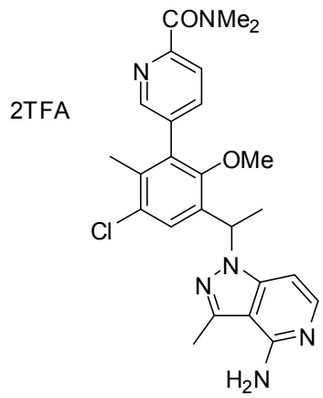
Ejemplo 40. 4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–ciano–2–metoxi–6–metilfenil}–*N*–(2–hidroxietil)–*N*–metilpiridin–2–carboxamido



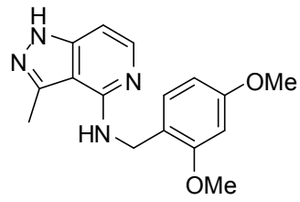
Preformación del catalizador: dimetilacetamida anhidra (DMA) se purgó con una corriente moderada de N_2 durante 30 minutos antes de usar. Una solución de 50 mM de H_2SO_4 se preparó con 10 mL de dimetilacetamida y 26,8 µL de H_2SO_4 *conc.* y luego se purgó con N_2 durante 10 minutos. A un vial de 8 mL equipado con una barra de agitación magnética y tapa con septo se añadieron $Pd(OAc)_2$ (22,5 mg, 100 µmol) y 2–diciclohexilfosfino–2',4',6'–triisopropilbifenilo (95,3 mg, 200 µmol). El vial se evacuó y se llenó con N_2 tres veces, se purgó con una corriente moderada de N_2 durante 10 minutos. H_2SO_4 (2,0 mL, 50 mM en DMA) se añadió y la mezcla catalizadora se agitó en un baño de aceite a 80 ºC durante 30 minutos para dar una solución homogénea de color marrón café.

El catalizador anterior (0,05 mL) se añadió a una mezcla de 4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N*–(2–hidroxietil)–*N*–metilpiridin–2–carboxamido (del Ejemplo 19) (4,0 mg, 0,0078 mmol), zinc (0,22 mg, 0,0034 mmol) y cianuro de zinc (0,92 mg, 0,0078 mmol) en *N,N*–dimetilacetamida (0,1 mL). La mezcla se desgasificó y luego la reacción se calentó a 120 ^oC durante 1,5 horas. La mezcla cruda se aplicó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{26}H_{29}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 501,2; exp.: 501,2

Ejemplo 41. 5–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[4,3–*c*]piridin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N*,*N*–dimetilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato)

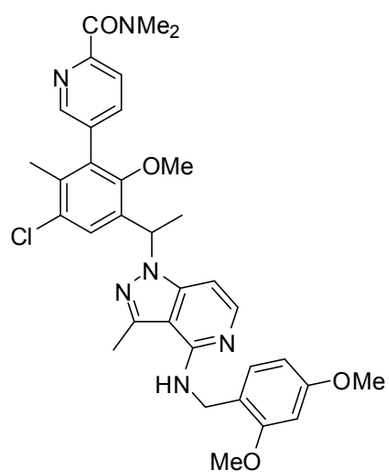


*Etapa 1: N–(2,4–Dimetoxi*bencil*)–3–metil–1H–pirazolo[4,3–c]piridin–4–amina*



Una solución de 4–cloro–3–metil–1*H*–pirazolo[4,3–*c*]piridina (330 mg, 1,9 mmol) y 1–(2,4–dimetoxifenil)metanamina (0,58 mL, 3,9 mmol) en 1–butanol se calentó en el microondas a 150 ºC durante 40 minutos. La purificación por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 60 mL/min) dio el producto deseado (240 mg, 42%). LCMS para $C_{16}H_{19}N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 299,1; exp.: 299,2.

*Etapa 2: 5–[3–Cloro–5–(1–{4–[(2,4–dimetoxi*bencil*)amino]–3–metil–1H–pirazolo[4,3–c]piridin–1–il}etil)–6–metoxi–2–metilfenil]–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido*



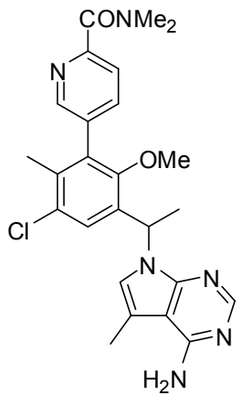
Una solución de *N*–(2,4–dimetoxibencil)–3–metil–1*H*–pirazolo[4,3–*c*]piridin–4–amina (110 mg, 0,37 mmol) en *N*,*N*–dimetilformamida (2 mL) se trató con hidruro de sodio (30 mg, 0,75 mmol) y se agitó a 20 ºC durante 30

minutos. La mezcla de reacción se trató con una solución de 5–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–metoxi–2–metilfenil]–*N*,*N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (130 mg, 0,34 mmol) en *N*,*N*–dimetilformamida (1 mL) y se calentó a 50 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un residuo crudo. La purificación por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 60 mL/min) dio el producto deseado (110 mg, 49%). LCMS para $C_{34}H_{38}ClN_6O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 629,3; exp.: 629,1.

Etapa 3: 5–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[4,3–c]piridin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato)

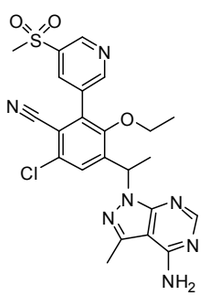
Una solución de 5–[3–cloro–5–(1–{4–[(2,4–dimetoxibencil)amino]–3–metil–1*H*–pirazolo[4,3–*c*]piridin–1–il}etil)–6–metoxi–2–metilfenil]–*N*,*N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (85 mg, 0,14 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2 mL) y se agitó a 20 ºC durante 3 horas y a 40 ºC durante 20 minutos. La purificación por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de ácido trifluoroacético, una tasa de flujo de 60 mL/min) dio el producto deseado (44 mg, 46%). El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS para $C_{25}H_{28}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 479,2; exp.: 479,0. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6): δ 12,8 (br s, 0,5 H), 8,50 (br s, 0,5 H), 8,37 (br s, 2 H), 7,91 – 7,86 (m, 0,5 H), 7,80 – 7,75 (m, 0,5 H), 7,68 – 7,58 (m, 3 H), 7,17 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 6,19 (q, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 3,01 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 2,05 (s, 3 H), 1,83 (d, *J* = 6,9 Hz, 3 H).

Ejemplo 42. 5–{3–[1–(4–Amino–5–metil–7*H*–pirrolo[2,3–*d*]pirimidin–7–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N*,*N*–dimetilpiridin–2–carboxamido

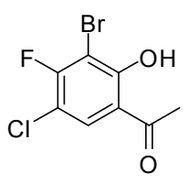


El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 41, etapa 2, usando 5–metil–7*H*–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–amina [ACES Pharma, 57974] como el material de partida con un rendimiento del 18%. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS para $C_{25}H_{28}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 479,2; exp.: 479,3. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6): δ 8,46 (br s, 1 H), 8,31 (br s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,87 – 7,83 (m, 1 H), 7,65 – 7,61 (m, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 6,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 3,08 (s, 3 H), 3,01 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,05 (s, 3 H), 1,78 (d, *J* = 7,2 Hz, 3 H).

Ejemplo 43. 4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[5–(metilsulfonil)piridin–3–il]benzonitrilo



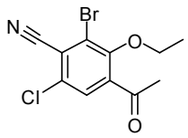
Etapa 1. 1–(3–bromo–5–cloro–4–fluoro–2–hidroxifenil)etanona



1–(5–Cloro–4–fluoro–2–hidroxifenil)etanona (por ejemplo, del Ejemplo 13, etapa 1) (20,0 g, 101 mmol, 1,00 eq) y un ácido sulfúrico acuoso al 50% (120 mL) se añadieron al recipiente. La mezcla resultante se calentó hasta 60 ºC en un baño de agua con agitación. *N*–Bromosuccinimida (21,52 g, 120,9 mmol, 1,20 eq) se añadió en tres porciones [7,0 g + 7,0 g + 7,52 g] a intervalos de 8 minutos. Después de calentar la mezcla de reacción a 60 ºC

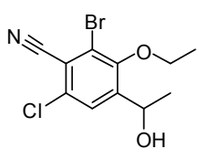
durante 3 horas, la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua (160 ml) y diclorometano (DCM) (300 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N (100 ml x 2), agua (100 ml), salmuera (60 ml) y se concentraron a presión reducida para obtener el producto crudo (29,1 g) en forma de un sólido amarillento. El producto crudo se disolvió en HOAc (100 ml) y luego se diluyó con agua (200 ml) bajo agitación. La mezcla resultante se agitó durante 20 min a temperatura ambiente y el producto se recolectó por filtración y se secó para dar 1–(3–bromo–5–cloro–4–fluoro–2–hidroxifenil)etanona (21,8 g, 80,9%) en forma de un sólido amarillento. ^{1}H–RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 13,18 (s, 1 H, –OH), 7,78 (d, *J* = 7,78 Hz, 1 H), 2,63 (s, 3 H).

Etapa 2. 4–Acetil–2–bromo–6–cloro–3–etoxibenzonitrilo



1–(3–Bromo–5–cloro–4–fluoro–2–hidroxifenil)etanona (2,0 g, 7,5 mmol) se combinó con cianuro de potasio (0,58 g, 9,0 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (16 mL, 210 mmol) y se calentó hasta 85 ^{o}C en un baño de aceite. Después de calentar durante 18 horas, la reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y yodoetano (0,90 mL, 11 mmol) y carbonato de potasio (2,1 g, 15 mmol) se añadieron. La reacción se calentó hasta 65 ^{o}C y se controló con LC/MS. Después de calentar durante 3 horas, la reacción estaba completa y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se extrajo en acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución resultante se concentró para dar el producto crudo en forma de un aceite oscuro. El producto se purificó por cromatografía flash en columna en gel de sílice eluyendo con gradiente de hexano: acetato de etilo para dar 4–acetil–2–bromo–6–cloro–3–etoxibenzonitrilo (1,15 gm, 50%) en forma de un residuo sólido, LCMS calculada para $C_{11}H_9BrClNO_2(M+H)^+$: m/z = 301,9, 303,9; exp.: (sin ionización)

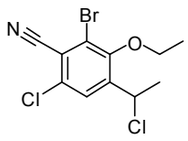
Etapa 3. 2–Bromo–6–cloro–3–etoxi–4–(1–hidroxietil)benzonitrilo



Tetrahidroborato de sodio (38 mg, 0,99 mmol) se añadió a una mezcla

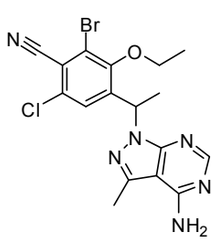
de 4–acetil–2–bromo–6–cloro–3–etoxibenzonitrilo (200 mg, 0,7 mmol) en metanol (5 mL, 100 mmol) a 0 ºC. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró y se dividió entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar 2–bromo–6–cloro–3–etoxi–4–(1–hidroxietil)benzonitrilo crudo en forma de un aceite claro (0,15 gm, 100%), LCMS calculada para $C_{11}H_{11}BrClNO_2(M+H)^+$: m/z = 303,9, 305,9; exp.: 304,0, 305,9.

Etapa 4. 2–Bromo–6–cloro–4–(1–cloroetil)–3–etoxibenzonitrilo



Cloruro cianúrico (0,11 g, 0,59 mmol) se disolvió en *N,N*–dimetilformamida (3 mL, 40 mmol). Después de agitar durante algunos minutos, una solución de 2–bromo–6–cloro–3–etoxi–4–(1–hidroxietil)benzonitrilo (150 mg, 0,49 mmol) en cloruro de metileno (3 mL, 50 mmol) se añadió. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se dividió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución sat. de $NaHCO_3$, agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en columna, eluyendo un gradiente de 0–30% de EtOAc/Hexano para dar 2–bromo–6–cloro–4–(1–cloroetil)–3–etoxibenzonitrilo (0,12 gm, 75%) en forma de un semisólido, LCMS calculada para $C_{11}H_{10}BrCl_2NO$ $(M+H)^+$: m/z = 323,9, 320,9; exp.: (baja ionización).

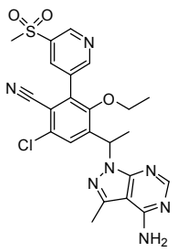
Etapa 5. 4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–2–bromo–6–cloro–3–etoxibenzonitrilo



Hidruro de sodio (16 mg, 0,41 mmol) se añadió a una mezcla de 3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (33 mg, 0,22 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (3 mL, 40 mmol) y se agitó durante 10 minutos. 2–bromo–6–cloro–4–(1–cloroetil)–3–etoxibenzonitrilo (60 mg, 0,2 mmol) en *N,N*–

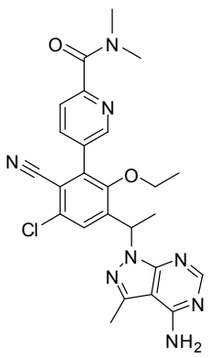
dimetilformamida (2 mL) se añadió y la reacción se agitó a 50 ^{o}C durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con CH_2Cl_2/MeOH 0–10%, para dar 4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–2–bromo–6–cloro–3–etoxibenzonitrilo (0,05 gm, 60%) en forma de un sólido, LCMS calculada para $C_{17}H_{16}BrClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 437,0, 435,0; exp.: 436,9, 434,7.

Etapa 6. 4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[5–(metilsulfonil)piridin–3–il]benzonitrilo



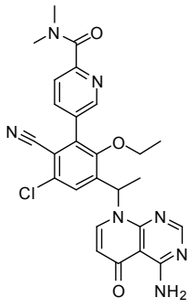
A una mezcla de 4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–2–bromo–6–cloro–3–etoxibenzonitrilo (20 mg, 0,04 mmol) y 3–(metilsulfonil)–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)piridina (19 mg, 0,069 mmol) en acetonitrilo (2 mL, 40 mmol) se añadió carbonato de sodio (10 mg, 0,09 mmol) en agua (0,5 mL, 30 mmol). La reacción se desgasificó con burbujeo de nitrógeno. [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejo con diclorometano (1:1) (2 mg, 0,002 mmol) se añadió y se desgasificó más con N_2. La reacción se calentó a 100 ºC durante 2 horas. El producto crudo se purificó en LC–MS preparativa (acetonitrilo, agua, TFA) para dar el producto deseado (0,004 g, 20%) en forma de un sólido amorfo blanco. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{23}H_{22}ClN_7O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 512,1; exp.: 512,2. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,20 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,12 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,61 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,36 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,54 (dt, *J* = 14,0, 7,0 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,36 – 3,30 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,81 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,92 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 44. 5–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil)–N,N–dimetilpicolinamida

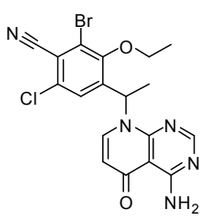


El compuesto del título se preparó de una forma análoga al Ejemplo 43, etapa 6 pero usando N,N–dimetil–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)picolinamida (Peptech, Cat# BE1622) para dar el producto crudo que se purificó en LC–MS preparativa (acetonitrilo, agua, TFA) para dar el producto deseado (0,005 g, 22%) en forma de un sólido amorfo blanco. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{25}H_{25}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 505,1; exp.: 505,1. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,72 (dd, *J* = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 8,14 – 8,12 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,0, 0,7 Hz, 1H), 6,35 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,61 – 3,48 (m, 1H), 3,42 – 3,31 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,80 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 45. 5–{3–[1–(4–amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5H)–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido



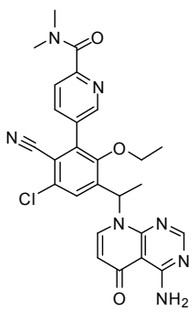
Etapa 1. 4–[1–(4–amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5H)–il)etil]–2–bromo–6–cloro–3–etoxibenzonitrilo



Hidruro de sodio (16 mg, 0,41 mmol) se añadió a una mezcla de 4–aminopirido[2,3–d]pirimidin–5(8H)–ona (36 mg, 0,22 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (3 mL, 40 mmol) y se agitó durante 10 minutos. 2–Bromo–6–

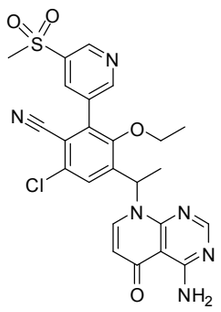
cloro–4–(1–cloroetil)–3–etoxibenzonitrilo (Ejemplo 43, etapa 4) (60 mg, 0,2 mmol en *N,N*–dimetilformamida (2 mL) se añadió y la reacción se agitó a 50 ^{o}C durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se purificó por FCC eluyendo con CH_2Cl_2/MeOH (0–10%), para dar 4–[1–(4–amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5H)–il)etil]–2–bromo–6–cloro–3–etoxibenzonitrilo (0,04 g, 50%) en forma de un sólido, LCMS calculada para $C_{18}H_{15}BrClN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 450,0, 448,0; exp.: 450,0, 448,0.

Etapa 2. 5–{3–[1–(4–amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5H)–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido



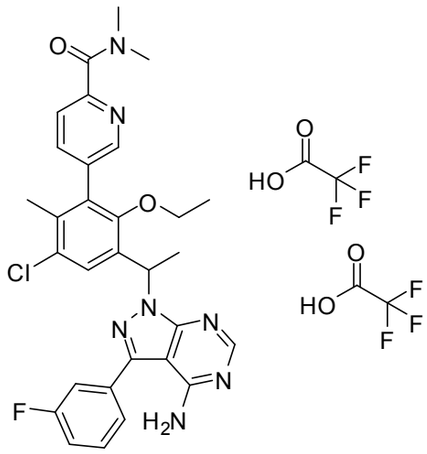
A una mezcla de 4–[1–(4–amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5H)–il)etil]–2–bromo–6–cloro–3–etoxibenzonitrilo (20 mg, 0,04 mmol) y ácido {6–[(dimetilamino)carbonil]piridin–3–il}borónico (13 mg, 0,069 mmol) en acetonitrilo (2 mL, 40 mmol) se añadió carbonato de sodio (10 mg, 0,09 mmol) en agua (0,5 mL, 30 mmol). La reacción se desgasificó con burbujeo de nitrógeno. [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejo con diclorometano (1:1) (2 mg, 0,002 mmol) se añadió y se desgasificó más con N2. La reacción se calentó a 100 ºC durante 1 h. El producto crudo se purificó en LC–MS preparativa (acetonitrilo, agua, TFA) para dar el producto deseado (0,005 g, 20%) en forma de un sólido amorfo blanco. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{26}H_{24}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 518,1; exp.: 518,1.

Ejemplo 46. 4–(1–(4–amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5H)–il)etil)–6–cloro–3–etoxi–2–(5–(metilsulfonil)piridin–3–il)benzonitrilo



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 45, Etapa 2, pero usando 3–(metilsulfonil)–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)piridina (de Anisyn Inc., Cat# CT601515–3) para dar el producto crudo que se purificó en LC–MS preparativa (acetonitrilo, agua, TFA) para dar el producto deseado (0,005 g, 22%) en forma de un sólido amorfo blanco. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{24}H_{21}ClN_6O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 525,1; exp.: 525,2.

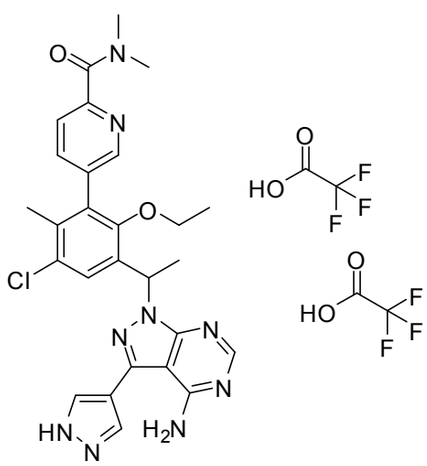
Ejemplo 47. 5–(3–{1–[4–amino–3–(3–fluorofenil)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato)



A una solución de 5–{3–[1–(4–amino–3–yodo–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (del Ejemplo 15) (15 mg, 0,025 mmol), ácido (3–fluorofenil)borónico (de Aldrich) (6,9 mg, 0,050 mmol), carbonato de sodio (16 mg, 0,15 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,1 mL) / agua (74 µL) bajo N_2 se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,9 mg, 0,0025 mmol). La mezcla se calentó a 100 ^oC durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de ácido trifluoroacético, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el

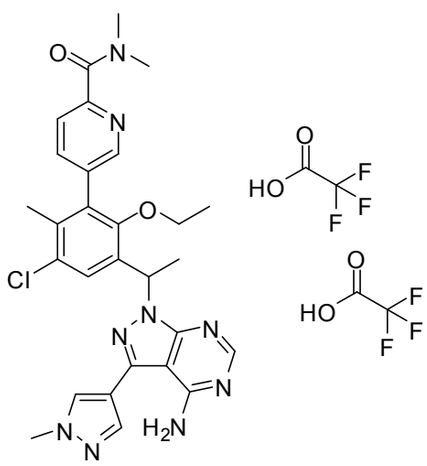
producto deseado en forma de una sal de bis–TFA. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{30}H_{30}ClFN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 574,2; exp.: 574,2.

Ejemplo 48. 5–(3–{1–[4–amino–3–(1*H*–pirazol–4–il)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato)



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, usando 4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1*H*–pirazol (de Aldrich) en lugar de ácido (3–fluorofenil)borónico. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{27}H_{29}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 546,2; exp.: 546,2.

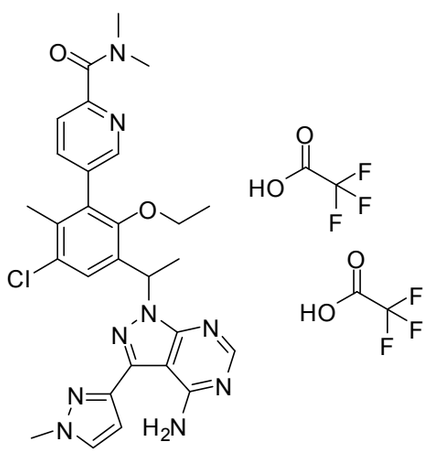
Ejemplo 49. 5–(3–{1–[4–amino–3–(1–metil–1*H*–pirazol–4–il)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato)



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, usando 1–metil–4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–

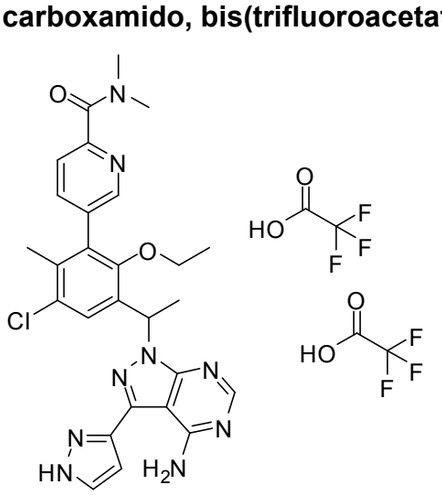
1*H*–pirazol (de Aldrich) en lugar de ácido (3–fluorofenil)borónico. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{28}H_{31}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 560,2; exp.: 560,2.

Ejemplo 50. 5–(3–{1–[4–amino–3–(1–metil–1*H*–pirazol–3–il)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato)



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, usando 1–metil–3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1*H*–pirazol (de Frontier) en lugar de ácido (3–fluorofenil)borónico. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{28}H_{31}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 560,2; exp.: 560,2.

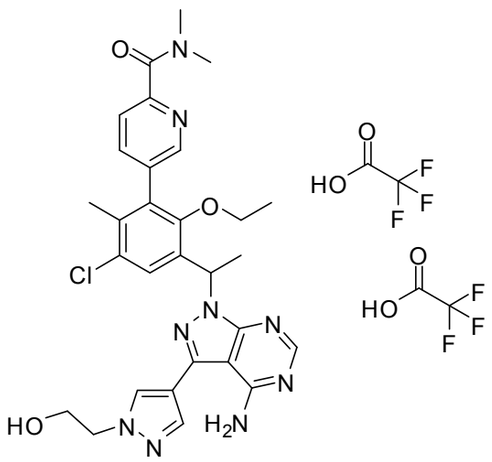
Ejemplo 51. 5–(3–{1–[4–amino–3–(1*H*–pirazol–3–il)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato)



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, usando 1–(tetrahidro–2*H*–piran–2–il)–3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,

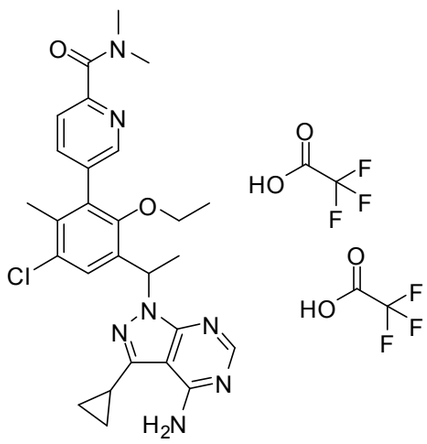
2–dioxaborolan–2–il)–1*H*–pirazol (de Aldrich) en lugar de ácido (3–fluorofenil)borónico. La mezcla cruda se trató con *HCl conc.* (0,1 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la purificación. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{27}H_{29}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 546,2; exp.: 546,2.

Ejemplo 52. 5–[3–(1–{4–amino–3–[1–(2–hidroxietil)–1*H*–pirazol–4–il]–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il}etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil]–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato)



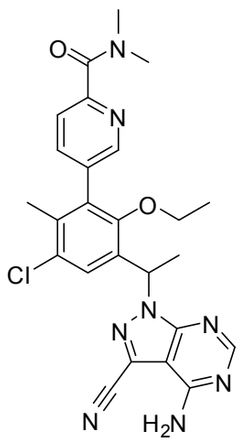
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, usando 1–(2–{[ter–butil(dimetil)silil]oxi}etil)–4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1*H*–pirazol (del Ejemplo 20, Etapa 3) en lugar de ácido (3–fluorofenil)borónico. La mezcla cruda se trató con *HCl conc.* (0,1 mL) a temperatura ambiente 1 hora antes de la purificación. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{29}H_{33}ClN_9O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 590,2; exp.: 590,2.

Ejemplo 53. 5–{3–[1–(4–amino–3–ciclopropil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato)



Una mezcla de 5–{3–[1–(4–amino–3–yodo–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (11 mg, 0,018 mmol, intermediario racémico del Ejemplo 15), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (3,2 mg, 0,022 mmol), fosfato de potasio (12 mg, 0,054 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,42 mg, 0,00036 mmol) en tolueno (0,05 mL) / agua (0,02 mL) (v/v, 3/1) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con MeOH y luego se filtró. El filtrado se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de ácido trifluoroacético, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de una sal de bis–TFA. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{27}H_{31}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 520,2; exp.: 520,2.

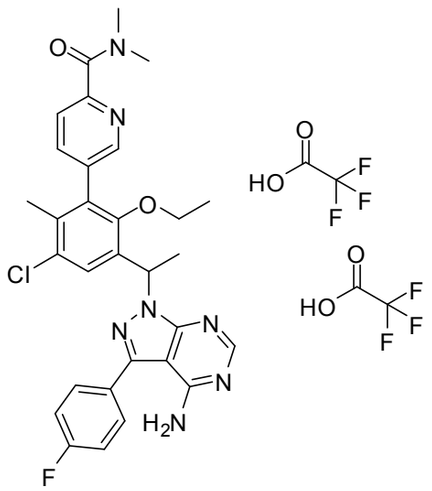
Ejemplo 54. 5–{3–[1–(4–amino–3–ciano–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido



Una mezcla de 5–{3–[1–(4–amino–3–yodo–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (13 mg, 0,021 mmol, intermediario racémico del Ejemplo 15) y cianuro de cobre (12 mg, 0,13 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,2 mL) se calentó a 120 ^oC durante

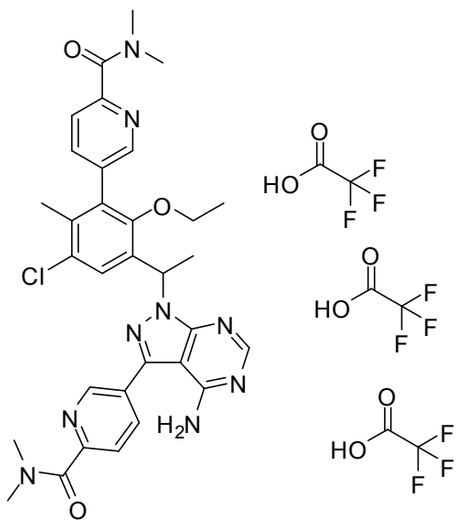
la noche. La mezcla se filtró y se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{25}H_{26}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 505,2; exp.: 505,2.

Ejemplo 55. 5–(3–{1–[4–amino–3–(4–fluorofenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato)



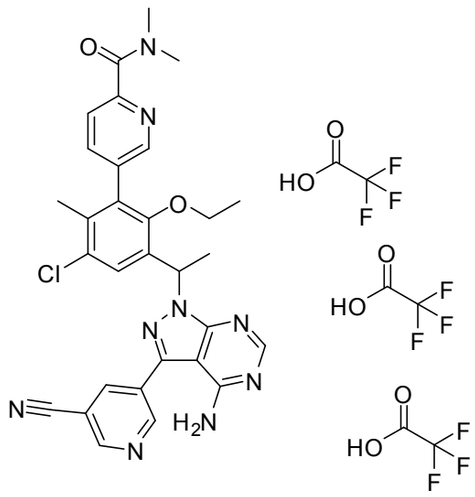
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, usando ácido 4–fluorofenilborónico (de Aldrich) en lugar de ácido (3–fluorofenil)borónico. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{30}H_{30}ClFN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 574,2; exp.: 574,2.

Ejemplo 56. 5–{4–amino–1–[1–(5–cloro–3–{6–[(dimetilamino)carbonil]piridin–3–il}–2–etoxi–4–metilfenil)etil]–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–3–il}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido tris(trifluoroacetato)



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, usando *N,N*–dimetil–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)piridin–2–carboxamido (de PepTech) en lugar de ácido (3–fluorofenil)borónico. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{32}H_{35}ClN_9O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 628,3; exp.: 628,3.

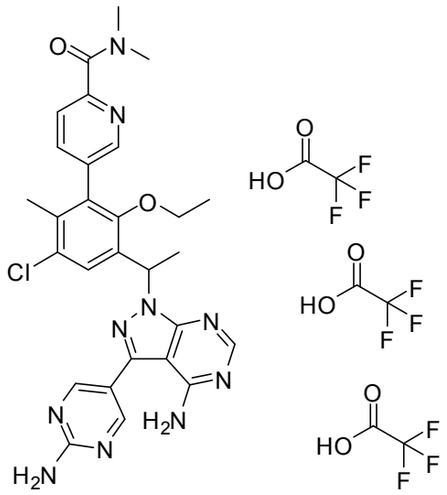
Ejemplo 57. 5–(3–{1–[4–amino–3–(5–cianopiridin–3–il)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido tris(trifluoroacetato)



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, usando 5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)nicotinonitrilo (de Frontier) en lugar de ácido (3–fluorofenil)borónico. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{30}H_{29}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 582,2; exp.: 582,2.

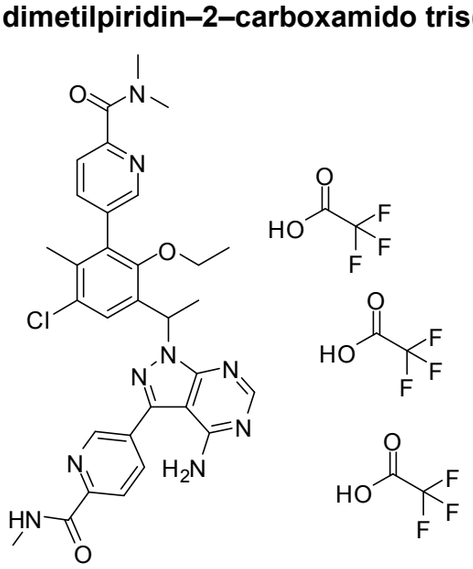
Ejemplo 58. 5–(3–{1–[4–amino–3–(2–aminopirimidin–5–il)–1*H*–pirazolo[3,4–

d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido tris(trifluoroacetato)



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, usando 5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)pirimidin–2–amina en lugar de ácido (3–fluorofenil)borónico. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{28}H_{30}ClN_{10}O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 573,2; exp.: 573,2.

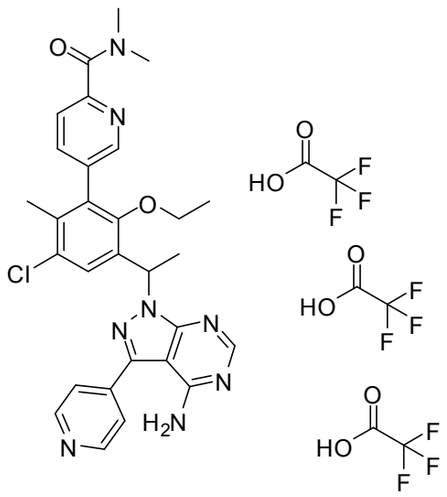
Ejemplo 59. 5–{3–[1–(4–amino–3–{6–[(metilamino)carbonil]piridin–3–il}–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido tris(trifluoroacetato)



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, usando *N*–metil–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)piridin–2–carboxamido (de Frontier) en lugar de ácido (3–fluorofenil)borónico. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para

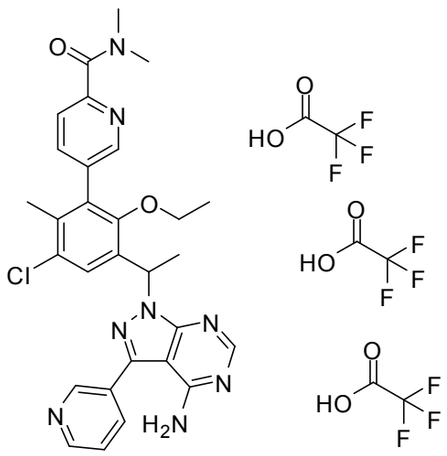
$C_{31}H_{33}ClN_9O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 614,2; exp.: 614,2.

Ejemplo 60. 5–{3–[1–(4–amino–3–piridin–4–il–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido tris(trifluoroacetato)



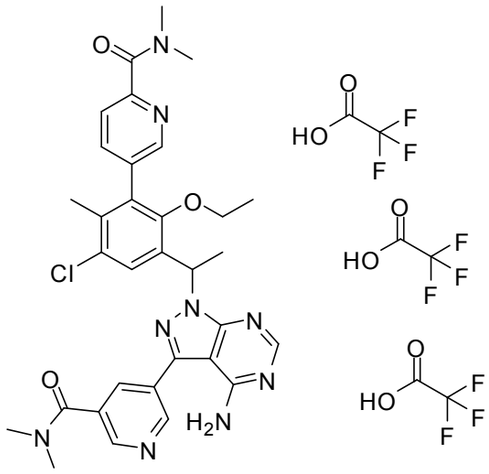
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, usando 4–piridinilborónico (de Aldrich) en lugar de ácido (3–fluorofenil)borónico. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{29}H_{30}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 557,2; exp.: 557,2.

Ejemplo 61. 5–{3–[1–(4–amino–3–piridin–3–il–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido tris(trifluoroacetato)



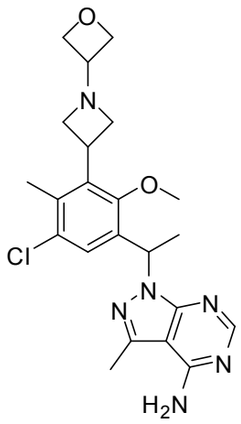
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, usando 3–piridinilborónico (de Aldrich) en lugar de ácido (3–fluorofenil)borónico. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{29}H_{30}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 557,2; exp.: 557,2.

Ejemplo 62. 5–{3–[1–(4–amino–3–{5–[(dimetilamino)carbonil]piridin–3–il}–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido tris(trifluoroacetato)



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, usando *N,N*–dimetil–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)nicotinamida (de PepTech) en lugar de ácido (3–fluorofenil)borónico. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{32}H_{35}ClN_9O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 628,3; exp.: 628,3.

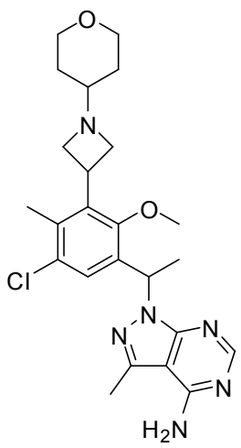
Ejemplo 63. 1–{1–[5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–(1–oxetan–3–ilazetidin–3–il)fenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina



A una mezcla de diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (21 mg, 0,046 mmol, intermediario racémico del Ejemplo 2, Etapa 1), oxetan–3–ona (from Synthonix, 3,6 mg, 0,050 mmol) y trietilamina (20 µL, 0,14 mmol) en cloruro de metileno (0,32 mL) se añadió resina de triacetoxiborhidruro de sodio (40 mg, 0,091 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró y luego se purificó po

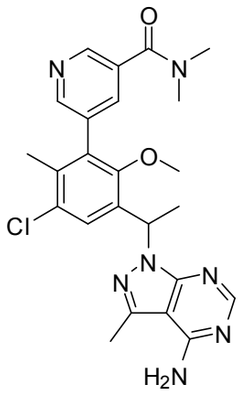
RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado (2 mg, 9,9%). El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{22}H_{28}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 443,2; exp.: 443,1.

Ejemplo 64. 1–(1–{5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–[1–(tetrahidro–2*H*–piran–4–il)azetidin–3–il]fenil}etil)–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina



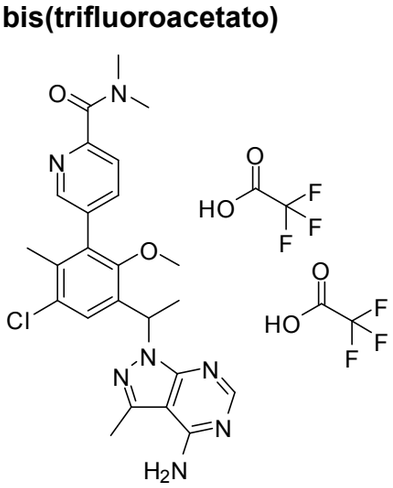
A una mezcla de diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (21 mg, 0,046 mmol, intermediario racémico del Ejemplo 2, Etapa 1)), tetrahidro–4*H*–piran–4–ona (de Aldrich, 4,6 µL, 0,050 mmol) y trietilamina (20 µL, 0,14 mmol) en cloruro de metileno (0,32 mL) se añadió resina de triacetoxiborhidruro de sodio (40 mg, 0,091 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró y luego se purificó po RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{24}H_{32}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 471,2; exp.: 471,2.

Ejemplo 65. 5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilnicotinamida



Una mezcla de 1–[1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (25 mg, 0,061 mmol) (quiral puro, primer pico del Ejemplo 20, Etapa 2), *N,N*–dimetil–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)nicotinamida (de PepTech) (25 mg, 0,091 mmol), carbonato de sodio (13 mg, 0,12 mmol) y [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (9,9 mg, 0,012 mmol) en acetonitrilo (0,8 mL) / agua (0,3 mL) se desgasificó con N_2 y luego se agitó a 95 ºC durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó po RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 480,2; exp.: 480,2. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO–d_6) δ 8,64 (1H, s), 8,54 (1H, br s), 8,13 (1H, s), 7,82 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,42 (2H, br s), 6,28 (1H, q, *J* = 6,5 Hz), 3,22 (3H, s), 2,95 (6H, m), 2,58 (3H, s), 2,04 (3H, s), 1,77 (3H, *d*, J = 6,5 Hz) ppm.

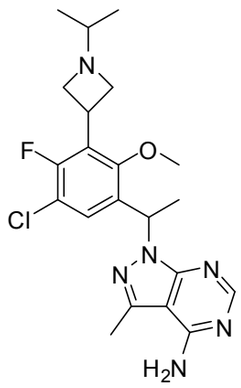
Ejemplo 66. 5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato)



Una mezcla de 1–[1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–

metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (25 mg, 0,061 mmol) (quiral puro, primer pico del Ejemplo 20, Etapa 2), *N,N*–dimetil–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)piridin–2–carboxamido (25 mg, 0,091 mmol), carbonato de sodio (13 mg, 0,12 mmol) y [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]–dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (9,9 mg, 0,012 mmol) en acetonitrilo (0,8 mL) / agua (0,3 mL) se desgasificó con N_2 y luego se agitó a 95 ºC durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de ácido trifluoroacético, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de una sal de bis–TFA. El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 480,2; exp.: 480,2. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO–d_6) δ: 8,78 (2H, br s), 8,48 (1H, m), 8,36 (1H, s), 7,86 (1H, br s), 7,65 (1H, br s), 7,58 (1H, s), 6,33 (1H, q, *J* = 7,0 Hz), 3,19 (3H, s), 3,03 (3H, s), 2,97 (3H, s), 2,62 (3H, s), 2,06 (3H, s), 1,81 (3H, d, *J* = 7,0 Hz) ppm.

Ejemplo 67. 1–{1–[5–Cloro–4–fluoro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–2–metoxifenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina



Etapa 1. Diclorhidrato de 1–[1–(3–Azetidin–3–il–5–cloro–4–fluoro–2–metoxifenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–fluoro–2–metoxifenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,6 g, 3,2 mmol, del Ejemplo 13, Etapa 7) se trató con cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (8,15 mL, 32,6 mmol) en cloruro de metileno (17 mL) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró hasta sequedad para dar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{18}H_{21}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 391,1; exp.: 391,1.

Etapa 2. 1–{1–[5–Cloro–4–fluoro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–2–

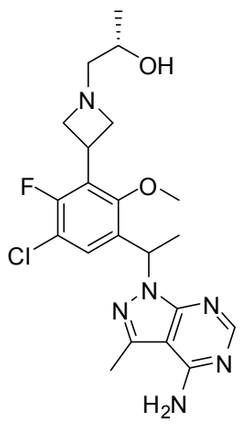
metoxifenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

A una mezcla de diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–4–fluoro–2–metoxifenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (0,90 g, 1,9 mmol, Ejemplo 67, etapa 1), acetona (1,0 mL, 14 mmol) y trietilamina (2,5 mL, 18 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) se añadió triacetoxiborhidruro de sodio resina (2,5 g, 5,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se filtró, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar producto crudo (870 mg, 100%). LCMS calculada para $C_{21}H_{27}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 433,2; exp.: 433,1

Etapa 3. Enantiómero individual *de 1–{1–[5–cloro–4–fluoro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–2–metoxifenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina*

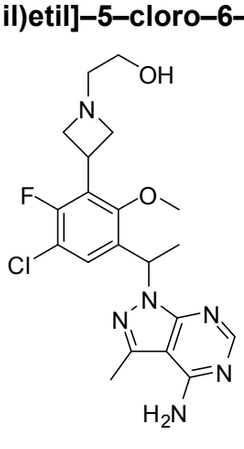
Enantiómeros de 1–{1–[5–cloro–4–fluoro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–2–metoxifenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (870 mg, 2,0 mmol) se separaron en una columna Phenomenex Lux Cellulose–2, eluyendo con 10% de etanol en hexanos, una tasa de flujo de 18 mL/min y carga de columna de ~8 mg/inyección para separar dos enantiómeros. Tiempo de retención del primer pico 10,9 min; tiempo de retención del segundo pico 13,6 min. Las fracciones del primer pico (110 mg, 13%) se concentraron y se purificaron usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{21}H_{27}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 433,2; exp.: 433,1

Ejemplo 68. (2*S*)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–fluoro–2–metoxifenil}azetidin–1–il)propan–2–ol



A una mezcla de diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–4–fluoro–2–metoxifenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (15 mg, 0,032 mmol, del Ejemplo 67, Etapa 1) y trietilamina (18 µL, 0,13 mmol) en etanol (0,53 mL) se añadió (*S*)–(–)–metiloxirano (6,8 µL, 0,097 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90 ºC durante 3 h, luego se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado. Los enantiómeros se separaron en una columna Phenomenex Lux Cellulose C–4 (5 µM, 21,2 x 250 mm), eluyendo con 20% de etanol en hexanos, una tasa de flujo de 18 mL/min, para dar dos enantiómeros. Primer pico (2,7 mg, 18%) tiempo de retención 8,9 min; LCMS calculada para $C_{21}H_{27}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 449,2; exp.: 449,1. ^{1}H RMN (DMSO–d_6, 500 MHz) δ 8,11(1H, s), 7,42 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,25 (2H, br s), 6,21 (1H, q, *J* = 7,5 Hz), 4,28 (1H, d, *J* = 4,0 Hz), 3,82 (3H, m), 3,62 (3H, s), 3,55 (1H, m), 3,05 (1H, m), 2,97 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,28 (2H, m), 1,70 (2H, d, *J* = 7,5 Hz), 1,00 (3H, d, *J* = 6,0 Hz) ppm. Tiempo de retención del segundo tipo 10,0 min.

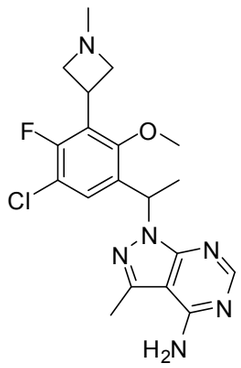
Ejemplo 71. 2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–fluoro–2–metoxifenil}azetidin–1–il)etanol



A una mezcla de diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–4–

fluoro–2–metoxifenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (19 mg, 0,041 mmol, intermediario racémico del Ejemplo 67, Etapa 1) y trietilamina (28 µL, 0,20 mmol) en metanol (0,1 mL)/acetonitrilo (0,1 mL)/tetrahidrofurano (0,1 mL) se añadió {[ter–butil(dimetil)silil]oxi}acetaldehído (39 µL, 0,20 mmol), seguido de triacetoxiborhidruro de sodio (22 mg, 0,10 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se trató con 6,0 M de cloruro de hidrógeno en agua (0,07 mL, 0,4 mmol) a temperatura ambiente durante 10 min y luego se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado (2,5 mg, 13%). El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{20}H_{25}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 435,2; exp.: 435,1.

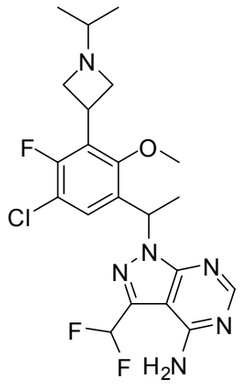
Ejemplo 72. 1–{1–[5–Cloro–4–fluoro–2–metoxi–3–(1–oxetan–3–ilazetidin–3–il)fenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina



A una mezcla de diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–4–fluoro–2–metoxifenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (19 mg, 0,041 mmol intermediario racémico del Ejemplo 67, Etapa 1) y trietilamina (28 µL, 0,20 mmol) en metanol (0,1 mL)/acetonitrilo (0,1 mL)/tetrahidrofurano (0,1 mL) se añadió 37% de formaldehído (15 µL, 0,20 mmol), seguido de triacetoxiborhidruro de sodio (22 mg, 0,10 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado (1,2 mg, 6,3%). El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{19}H_{23}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 405,2; exp.: 405,1.

Ejemplo 73. 1–{1–[5–Cloro–4–fluoro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–2–

metoxifenil]etil}–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina



Etapa 1. 3–{3–[1–(4–amino–3–yodo–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–fluoro–2–metoxifenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de 3–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–2–fluoro–6–metoxifenil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,77 g, 2,0 mmol, intermediario racémico del Ejemplo 13, Etapa 6,), 3–yodo–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (0,58 g, 2,2 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (6,9 mL) se añadió yoduro de potasio (34 mg, 0,20 mmol) y carbonato de cesio (0,99 g, 3,0 mmol). La mezcla resultante se calentó a 140 ºC y se agitó durante 3 h. Después de enfriar, la solución clara se extrajo en agua y acetato de etilo (EtOAc). El sólido se diluyó con agua y EtOAc y se agitó hasta disolver. Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron y se purificaron en gel de sílice (eluyendo con 0 a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (0,55 g, 45%). LCMS calculada para $C_{22}H_{26}ClFIN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 603,1; exp.: 602,9.

Etapa 2. 3–{3–[1–(4–amino–3–vinil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–fluoro–2–metoxifenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una solución de 3–{3–[1–(4–amino–3–yodo–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–fluoro–2–metoxifenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,55 g, 0,91 mmol), 4,4,5,5–tetrametil–2–vinil–1,3,2–dioxaborolano (0,281 g, 1,82 mmol), carbonato de sodio (0,580 g, 5,47 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (5 mL)/agua (2,73 mL) bajo N_2 se añadió tetrakis(trifenilfosfina)–paladio (0) (0,105 g, 0,0910 mmol). La mezcla se calentó a 100 ^oC durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron en gel de sílice (eluyendo con 0 a 100% de EtOAc en hexanos seguido de 0 a 10% de MeOH en diclorometano) para dar el producto deseado (0,34 g, 74%). LCMS calculada para $C_{24}H_{29}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 503,2; exp.: 503,1.

Etapa 3. 3–(3–{1–[4–amino–3–(1,2–dihidroxietil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–6–fluoro–2–metoxifenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una solución de 3–{3–[1–(4–amino–3–vinil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–fluoro–2–metoxifenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (340 mg, 0,680 mmol) en alcohol ter–butílico (5 mL) se añadió N–óxido de N–metilmorfolina (87 mg, 0,74 mmol) y agua (2,1 mL). A esta solución luego se añadió tetraóxido de osmio al 4% (0,21 mL, 0,034 mmol). Después de agitar durante 3 h, otro equivalente de N–óxido de N–metilmorfolina se añadió. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo (0,4 g, 100%) que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_{24}H_{31}ClFN_6O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 537,2; exp.: 537,2.

Etapa 4. 3–{3–[1–(4–amino–3–formil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–fluoro–2–metoxifenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una solución de 3–(3–{1–[4–amino–3–(1,2–dihidroxietil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–6–fluoro–2–metoxifenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,40 g, 0,74 mmol) en tetrahidrofurano (5,6 mL)/agua (3,4 mL) se añadió ácido acético (0,011 mL, 0,19 mmol) y peryodato de sodio (0,478 g, 2,23 mmol) a 0 ºC. Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (0,35 g, 92%) que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_{23}H_{27}ClFN_6O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 505,2; exp.: 505,1.

Etapa 5. 3–(3–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–6–fluoro–2–metoxifenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una solución de 3–{3–[1–(4–amino–3–formil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–fluoro–2–metoxifenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,35 g, 0,69 mmol) en cloruro de metileno (4 mL) enfriada a 0 ^oC se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (0,23 mL, 1,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, luego se concentró y se purificó en gel de sílice (eluyendo con 0 a 100% de EtOAc en

hexanos) para dar el producto deseado (0,21 g, 57%). LCMS calculada para $C_{23}H_{27}ClF_3N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 527,2; exp.: 527,2.

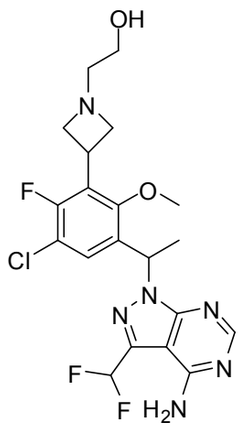
*Etapa 6. D*iclorhidrato de 1–[1–(3–Azetidin–3–il–5–cloro–4–fluoro–2–metoxifenil)etil]–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

3–(3–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–6–fluoro–2–metoxifenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,21 g, 0,40 mmol) se trató con cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (1 mL, 4 mmol) en cloruro de metileno (4 mL) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró para dar el producto deseado (0,177 g, 89%). LCMS calculada para $C_{18}H_{19}ClF_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 427,1; exp.: 427,1.

Etapa 7. 1–{1–[5–Cloro–4–fluoro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–2–metoxifenil]etil}–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

A una mezcla de diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–4–fluoro–2–metoxifenil)etil]–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (45 mg, 0,090 mmol), acetona (37 mg, 0,63 mmol) y trietilamina (63 µL, 0,45 mmol) en cloruro de metileno (0,9 mL) se añadió triacetoxiborhidruro de sodio resina (0,12 g, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se filtró, se concentró y se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado (2,5 mg, 6,8%). El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{21}H_{25}ClF_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 469,2; exp.: 469,2.

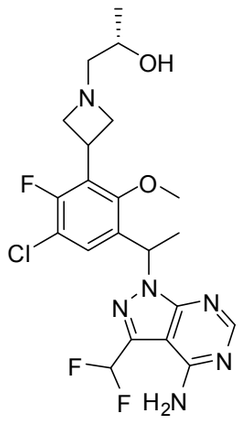
Ejemplo 74. 2–[3–(3–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–6–fluoro–2–metoxifenil)azetidin–1–il]etanol



A una mezcla de diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–4–fluoro–2–metoxifenil)etil]–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

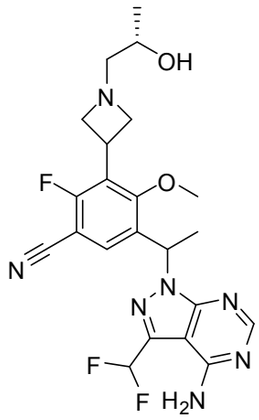
(45 mg, 0,090 mmol), {[ter–butil(dimetil)silil]oxi}acetaldehído (110 mg, 0,63 mmol) y trietilamina (63 µL, 0,45 mmol) en cloruro de metileno (0,9 mL) se añadió triacetoxiborhidruro de sodio resina (0,12 g, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se filtró. El filtrado se trató con 6,0 M cloruro de hidrógeno en agua (0,2 mL, 0,9 mmol) y se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado (2,5 mg, 5,6%). LCMS calculada para $C_{20}H_{23}ClF_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 471,1; exp.: 471,2. El producto racémico se separó en una columna Phenomenex Lux Cellulose–4, eluyendo con 20% de etanol en hexanos, una tasa de flujo de 18 mL/min y carga de columna de ~4 mg/inyección para separar dos enantiómeros. Tiempo de retención del primer pico 13,1 min; tiempo de retención del segundo pico 16,3 min.

Ejemplo 76. (2S)–1–[3–(3–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–6–fluoro–2–metoxifenil)azetidin–1–il]propan–2–ol



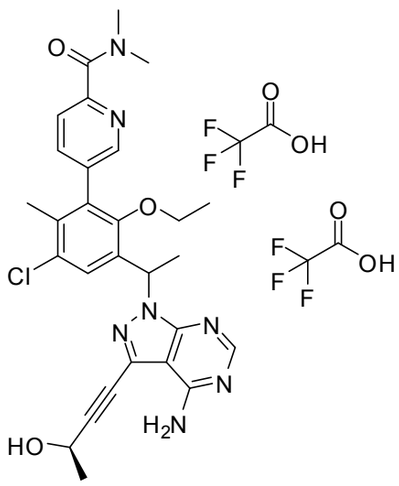
A una mezcla de diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–4–fluoro–2–metoxifenil)etil]–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (51 mg, 0,10 mmol, intermediario racémico del Ejemplo 73, Etapa 6) y trietilamina (57 µL, 0,41 mmol) en etanol (1,7 mL) se añadió (*S*)–(–)–metiloxirano (18 µL, 0,26 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90 ºC durante 3 h y se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado (2,7 mg, 5,3%). El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{21}H_{25}ClF_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 485,2; exp.: 485,1.

Ejemplo 77. 5–(1–(4–Amino–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–2–fluoro–3–(1–((S)–2–hidroxipropil)azetidin–3–il)–4–metoxibenzonitrilo



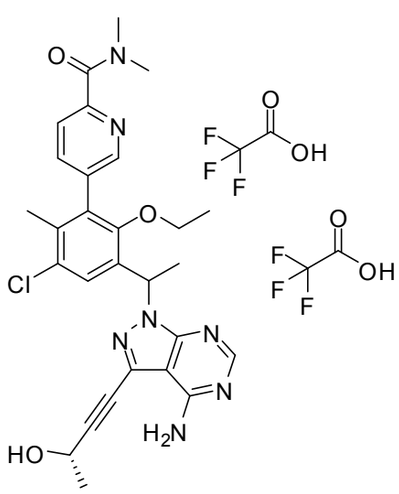
A un vial de microondas que contenía (2*S*)–1–[3–(3–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–6–fluoro–2–metoxifenil)azetidin–1–il]propan–2–ol (16 mg, 0,032 mmol, del Ejemplo 76) se añadió zinc (1,0 mg, 0,016 mmol), bis(tri–*t*–butilfosfine)paladio (6,5 mg, 0,013 mmol) y *N*–metilpirrolidinona (0,20 mL, 2,0 mmol). La mezcla se desgasificó con N_2 durante algunos minutos antes de añadir cianuro de zinc (7,5 mg, 0,064 mmol). La mezcla resultante se agitó a 130 ºC durante la noche y, luego se enfrió y se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado (1,8 mg, 11,2%). El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{22}H_{25}F_3N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 476,2; exp.: 476,2

Ejemplo 79. 5–[3–(1–{4–Amino–3–[(3*R*)–3–hidroxibut–1–in–1–il]–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il}etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil]–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato)



Una mezcla de 5–{3–[1–(4–amino–3–yodo–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (9,8 mg, 0,016 mmol, intermediario racémico del Ejemplo 15) y yoduro de cobre (I) (0,6 mg, 0,003 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,32 mL) se trató con (2*R*)–but–3–in–2–ol (11,3 mg, 0,162 mmol), trietilamina (4,5 µL, 0,032 mmol) y tetrakis–(trifenilfosfina)–paladio (0) (1,9 mg, 0,0016 mmol) bajo N_2. La mezcla se agitó bajo N_2 a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla luego se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de TFA, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de una sal de bis–TFA (4,3 mg, 44%). El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{28}H_{31}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 548,2; exp.: 548,1.

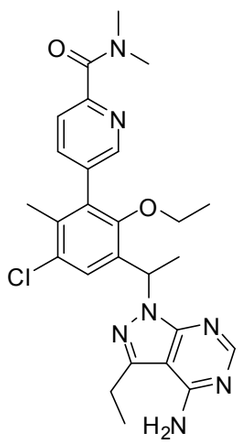
Ejemplo 80. 5–[3–(1–{4–Amino–3–[(3*S*)–3–hidroxibut–1–in–1–il]–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il}etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil]–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato)



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo

79, con (2*S*)–but–3–in–2–ol reemplazando (2*R*)–but–3–in–2–ol. El producto se aisló en forma de una mezcla de diastereómeros. LCMS calculada para $C_{28}H_{31}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 548,2; exp.: 548,1.

Ejemplo 81. 5–{3–[1–(4–Amino–3–etil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido



Etapa 1. 5–{3–[1–(4–Amino–3–vinil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido

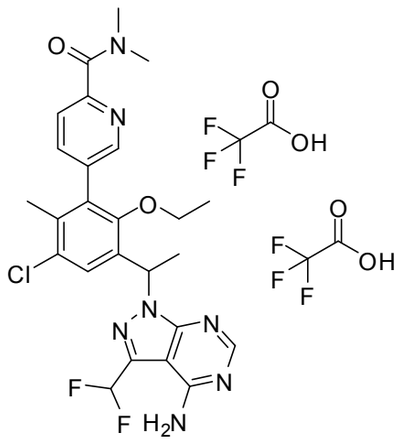
A una solución de 5–{3–[1–(4–amino–3–yodo–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (130 mg, 0,21 mmol, intermediario racémico del Ejemplo 15), 4,4,5,5–tetrametil–2–vinil–1,3,2–dioxaborolano (66 mg, 0,43 mmol), carbonato de sodio (136 mg, 1,29 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (1 mL)/agua (0,64 mL) bajo N_2 se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (25 mg, 0,021 mmol). La mezcla se calentó a 100 ^oC durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se concentraron y se purificaron en gel de sílice (eluyendo con 0 a 100% de EtOAc en hexanos seguido de 0 a 10% de MeOH en diclorometano) para dar el producto deseado (94 mg, 86%). LCMS calculada para $C_{26}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 506,2; exp.: 506,2.

Etapa 2. 5–{3–[1–(4–Amino–3–etil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido

5–{3–[1–(4–Amino–3–vinil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (14 mg, 0,028 mmol) y 5% de platino sobre carbono (14 mg) se combinó en metanol (1 mL), al que se añadió cloruro de hidrógeno 0,25 M en agua (0,28 mL, 0,069 mmol). La suspensión se hidrogenó bajo una presión de balón de H_2 a temperatura

ambiente durante 3 h. La suspensión se filtró y el filtrado se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado (3,9 mg, 28%). El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{26}H_{31}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 508,2; exp.: 508,3.

Ejemplo 82. 5–(3–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato)



Etapa 1. 5–(3–{1–[4–Amino–3–(1,2–dihidroxietil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido

A una solución de 5–{3–[1–(4–amino–3–vinil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (80 mg, 0,16 mmol, del Ejemplo 81, Etapa 1) en alcohol ter–butílico (1 mL) se añadió N–óxido de N–metilmorfolina (20 mg, 0,17 mmol) y agua (0,50 mL). A esta solución luego se añadió tetraóxido de osmio al 4% (5,0 µL, 0,00079 mmol). Después de agitar durante 3 h, otro equivalente de N–óxido de N–metilmorfolina se añadió. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron, se concentró para dar el producto deseado (0,64 g, 95%). LCMS calculada para $C_{26}H_{31}ClN_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 540,2; exp.: 540,2.

Etapa 2. 5–{3–[1–(4–Amino–3–formil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido

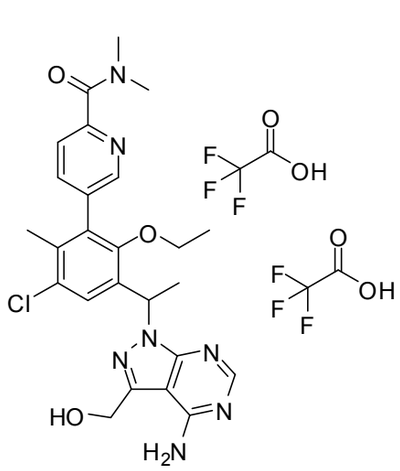
A una solución de 5–(3–{1–[4–amino–3–(1,2–dihidroxietil)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–

dimetilpiridin–2–carboxamido (70 mg, 0,13 mmol) en tetrahidrofurano (0,98 mL) y agua (0,59 mL) se añadió ácido acético (1,9 µL, 0,034 mmol) y peryodato de sodio (83 mg, 0,39 mmol) a 0 ºC. Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (0,059 g, 90%). LCMS calculada para $C_{25}H_{27}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 508,2; exp.: 508,1.

Etapa 3. 5–(3–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato)

A una solución de 5–{3–[1–(4–amino–3–formil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (8,8 mg, 0,017 mmol) en cloruro de metileno (0,1 mL) enfriada a 0 ^oC se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (5,7 µL, 0,043 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se diluyó con MeOH y se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de TFA, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de una sal de bis–TFA (0,7 mg, 8%). El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{25}H_{27}ClF_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 530,2; exp.: 530,0.

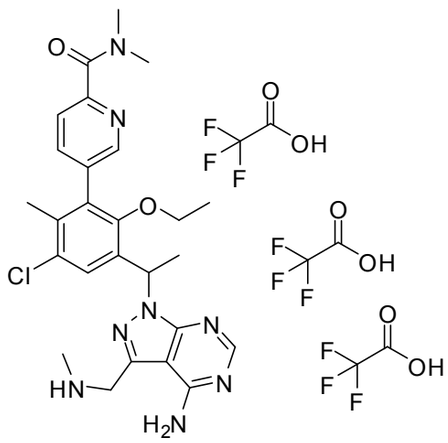
Ejemplo 83. 5–(3–{1–[4–Amino–3–(hidroximetil)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato)



5–{3–[1–(4–Amino–3–formil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (5,6 mg, 0,011

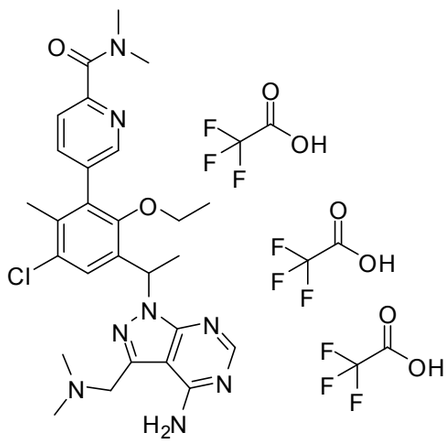
mmol, del Ejemplo 82, Etapa 2) se trató con tetrahidroborato de sodio (0,5 mg, 0,01 mmol) en metanol (0,09 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de TFA, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de una sal de bis–TFA (2,5 mg, 45%). El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{25}H_{29}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 510,2; exp.: 510,0.

Ejemplo 84. 5–[3–(1–{4–Amino–3–[(metilamino)metil]–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il}etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil]–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido tris(trifluoroacetato)



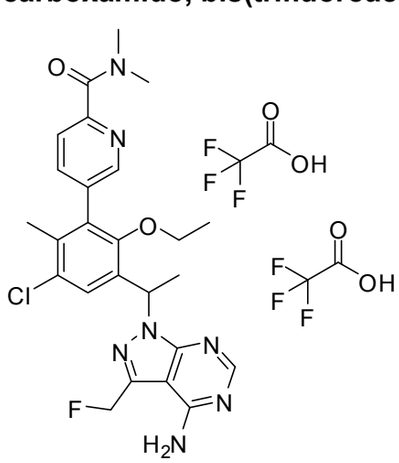
A una solución de 5–{3–[1–(4–amino–3–formil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (8,8 mg, 0,017 mmol, del Ejemplo 82, Etapa 2) en metanol (1 mL) se añadió 2,0 M de metilamina en THF (43 µL, 0,087 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de la adición de tetrahidroborato de sodio (1,3 mg, 0,035 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con MeOH y se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de TFA, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de TFA (4,2 mg, 48%). El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{26}H_{32}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 523,2; exp.: 523,0

Ejemplo 85. 5–[3–(1–{4–Amino–3–[(dimetilamino)metil]–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il}etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil]–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido tris(trifluoroacetato)



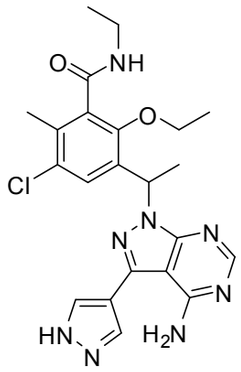
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo 84, con 2,0 dimetilamina en THF reemplazando 2,0 M de metilamina en THF. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{27}H_{34}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 537,2; exp.: 537,1.

Ejemplo 86. 5–(3–{1–[4–Amino–3–(fluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato)



A una solución de 5–(3–{1–[4–amino–3–(hidroximetil)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (22 mg, 0,043 mmol, del Ejemplo 83) en cloruro de metileno (0,1 mL) enfriada a 0 ^oC se añadió lentamente 2–metoxi–*N*–(2–metoxietil)–*N*–(trifluoro–λ(4)–sulfanil)etanamina (12 µL, 0,065 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se diluyó con MeOH y se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de TFA, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de TFA (3,9 mg, 18%). El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{25}H_{28}ClFN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 512,2; exp.: 512,0.

Ejemplo 87. 3–{1–[4–Amino–3–(1*H*–pirazol–4–il)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–*N*–etil–6–metilbenzamida



Etapa 1. 1–(5–Cloro–2–etoxi–4–metil–3–vinilfenil)etanona

Una mezcla de 1–(5–cloro–2–etoxi–3–yodo–4–metilfenil)etanona (1,1 g, 3,2 mmol, del Ejemplo 14, Etapa 1), 4,4,5,5–tetrametil–2–vinil–1,3,2–dioxaborolano (0,66 mL, 3,9 mmol), [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (0,26 g, 0,32 mmol) y carbonato de potasio (1,3 g, 9,4 mmol) en 1,4–dioxano (10 mL)/agua (5 mL) se desgasificó con N_2 y se calentó a 80 ^oC durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron y se purificaron en gel de sílice (eluyendo con 0 a 10% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (0,64 g, 82%). LCMS calculada para $C_{13}H_{16}ClO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 239,1; exp.: 239,1.

Etapa 2. 1–[5–Cloro–3–(1,2–dihidroxietil)–2–etoxi–4–metilfenil]etanona

A una solución de 1–(5–cloro–2–etoxi–4–metil–3–vinilfenil)etanona (0,59 g, 2,5 mmol) en alcohol ter–butílico (20 mL) se añadió N–óxido de N–metilmorfolina (0,318 g, 2,72 mmol) y agua (7,8 mL). A esta solución luego se añadió tetraóxido de osmio al 4% (0,078 mL, 0,012 mmol). Después de 3 h, otro equivalente de N–óxido de N–metilmorfolina se añadió. La reacción se agitó durante anoter 3 h. La solución se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar el producto deseado (0,64 g, 95%). LCMS calculada para $C_{13}H_{17}ClO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 295,1; exp.: 295,1.

Etapa 3. 3–Acetil–5–cloro–2–etoxi–6–metilbenzaldehído

A una solución de 1–[5–cloro–3–(1,2–dihidroxietil)–2–etoxi–4–metilfenil]etanona (0,64 g, 2,3 mmol) en tetrahidrofurano (18 mL) y agua (11 mL) se añadió ácido acético (35 µL, 0,61 mmol) y peryodato de sodio (1,50 g, 7,04 mmol) a 0 ºC. Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (0,58 g, 100%). LCMS calculada para $C_{12}H_{14}ClO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 241,1; exp.: 241,1.

*Etapa 4. Ácido 3–acetil–5–cloro–2–etoxi–6–metil*benzoico

Una solución de 3–acetil–5–cloro–2–etoxi–6–metilbenzaldehído (0,58 g, 2,4 mmol) y fosfato de sodio monobásico monohidrato (116 mg, 0,844 mmol) en acetonitrilo (11,8 mL) y agua (2,5 mL) se enfrió en un baño de hielo. Peróxido de hidrógeno al 30% (0,98 mL, 9,6 mmol) se añadió seguido de clorito de sodio sólido (0,545 g, 4,82 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con solución 1 M de HCl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (0,67 g, 100%). LCMS calculada para $C_{12}H_{13}ClO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 279,1; exp.: 279,0.

Etapa 5. 3–Acetil–5–cloro–2–etoxi–N–etil–6–metilbenzamida

A una solución de ácido 3–acetil–5–cloro–2–etoxi–6–metilbenzoico (0,26 g, 1,0 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (5 mL) se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0,67 g, 1,5 mmol). Después de agitar durante 10 min, *N,N*–diisopropiletilamina (0,35 mL, 2,0 mmol) y 2,0 M de etilamina en THF (2,5 mL, 5,1 mmol) se añadió. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron en columna de gel de sílice (eluyendo con 0% a 50% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (0,2 g, 70%). LCMS calculada para $C_{14}H_{19}ClNO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 284,1; exp.: 284,1.

Etapa 6. 3–Cloro–6–etoxi–N–etil–5–(1–hidroxietil)–2–metilbenzamida

3–Acetil–5–cloro–2–etoxi–*N*–etil–6–metilbenzamida (0,2 g, 0,7 mmol) se trató con tetrahidroborato de sodio (0,032 g, 0,84 mmol) en metanol (6 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con

diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron, se concentraron para dar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{14}H_{21}ClNO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 286,1; exp.: 286,1.

Etapa 7. 3–Cloro–5–(1–cloroetil)–6–etoxi–N–etil–2–metilbenzamida

Una mezcla de cloruro cianúrico (0,15 g, 0,84 mmol) y *N,N*–dimetilformamida (0,065 mL, 0,84 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y luego una solución de 3–cloro–6–etoxi–*N*–etil–5–(1–hidroxietil)–2–metilbenzamida (0,16 g, 0,56 mmol) en cloruro de metileno (3,1 mL) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con agua, se concentraron y se purificaron en gel de sílice (eluyendo con 0 a 40% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (0,13 g, 76%). LCMS calculada para $C_{14}H_{20}Cl_2NO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 304,1; exp.: 304,1.

Etapa 8. 3–[1–(4–Amino–3–yodo–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–N–etil–6–metilbenzamida

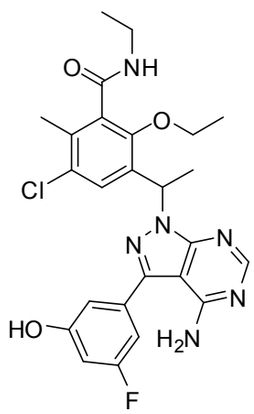
Una mezcla de 3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–etoxi–*N*–etil–2–metilbenzamida (130 mg, 0,43 mmol), 3–yodo–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (120 mg, 0,47 mmol), carbonato de cesio (210 mg, 0,64 mmol) y yoduro de potasio (7,1 mg, 0,043 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (1 mL) se calentó a 140 ^oC durante 1 h. La mezcla se diluyó con éter, se lavó con agua y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice (eluyendo con 0 a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (0,14 g, 62%). LCMS calculada para $C_{19}H_{23}ClIN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 529,1; exp.: 528,9.

Etapa 9. 3–{1–[4–Amino–3–(1H–pirazol–4–il)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–N–etil–6–metilbenzamida

A una solución de 3–[1–(4–amino–3–yodo–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–*N*–etil–6–metilbenzamida (9,0 mg, 0,017 mmol), 4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1*H*–pirazol (6,6 mg, 0,034 mmol), carbonato de sodio (11 mg, 0,10 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,1 mL)/agua (51 µL) bajo N_2 se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,0 mg, 0,0017 mmol). La mezcla se calentó a 100 ^oC durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar

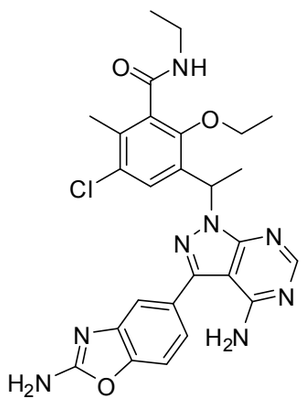
el producto deseado (0,9 mg, 10%). El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{22}H_{26}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 469,2; exp.: 469,0.

Ejemplo 88. 3–{1–[4–Amino–3–(3–fluoro–5–hidroxifenil)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–*N*–etil–6–metilbenzamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo 87, Etapa 9 (intermediario racémico), con ácido (3–fluoro–5–hidroxifenil)borónico reemplazando 4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1*H*–pirazol. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{25}H_{27}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 513,2; exp.: 513,0.

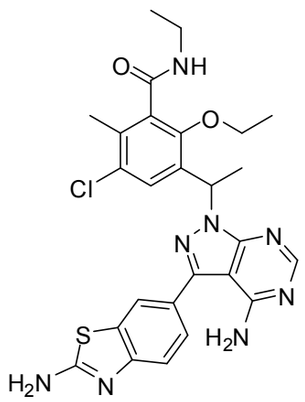
Ejemplo 89. 3–(1–(4–Amino–3–(2–aminobenzo[d]oxazol–5–il)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–etoxi–*N*–etil–6–metilbenzamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo 87, Etapa 9 (intermediario racémico), con 5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1,3–benzoxazol–2–amina reemplazando 4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1*H*–pirazol. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{26}H_{28}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z =

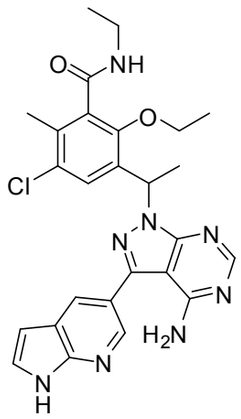
535,2; exp.: 535,0.

Ejemplo 90. 3–{1–[4–Amino–3–(2–amino–1,3–benzotiazol–6–il)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–*N*–etil–6–metilbenzamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo 87, Etapa 9 (intermediario racémico), con 6–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1,3–benzotiazol–2–amina reemplazando 4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1*H*–pirazol. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{26}H_{28}ClN_8O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 551,2; exp.: 551,0.

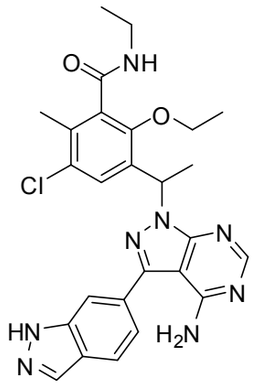
Ejemplo 91. 3–{1–[4–Amino–3–(1*H*–pirrolo[2,3–*b*]piridin–5–il)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–*N*–etil–6–metilbenzamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo 87, Etapa 9 (intermediario racémico), con 5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1*H*–pirrolo[2,3–*b*]piridina reemplazando 4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1*H*–pirazol. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{26}H_{28}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z =

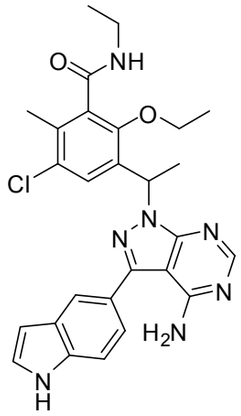
519,2; exp.: 519,0.

Ejemplo 92. 3–{1–[4–Amino–3–(1*H*–indazol–6–il)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–*N*–etil–6–metilbenzamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo 87, Etapa 9 (intermediario racémico), con 6–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1*H*–indazol reemplazando 4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1*H*–pirazol. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{26}H_{28}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 519,2; exp.: 519,0.

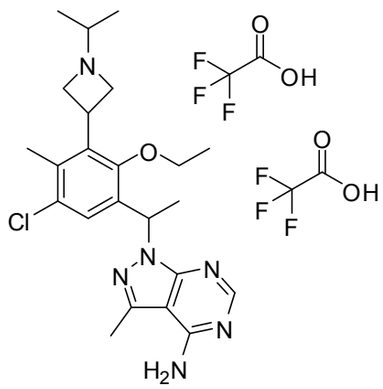
Ejemplo 93. 3–{1–[4–Amino–3–(1*H*–indol–5–il)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–*N*–etil–6–metilbenzamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo 87, Etapa 9 (intermediario racémico), con 5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1*H*–indol reemplazando 4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1*H*–pirazol. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{27}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 518,2; exp.: 518,0.

Ejemplo 94. 1–{1–[5–Cloro–2–etoxi–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–4–metilfenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina,

bis(trifluoroacetato)



Etapa 1. 3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}azetidin–1–carboxilato de bencilo

Una mezcla de 3–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–etoxi–2–metilfenil]azetidin–1–carboxilato de bencilo (0,375 g, 0,888 mmol, del Ejemplo 35, Etapa 3), 3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (0,16 g, 1,1 mmol), carbonato de cesio (0,43 g, 1,3 mmol) y yoduro de potasio (15 mg, 0,089 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (2,8 mL) se calentó a 140 ^{o}C durante 1 h. La mezcla se diluyó con éter y se lavó con agua. Las capas orgánicas se concentraron y se purificaron en gel de sílice (eluyendo con 0 a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (0,24 g, 50%). LCMS calculada para $C_{28}H_{32}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 535,2; exp.: 535,0. Los enantiómeros se separaron en una columna Phenomenex Lux Cellulose C–2 (5 µM, 21,2 x 250 mm), eluyendo con 20% de etanol en hexanos, una tasa de flujo de 18 mL/min y carga de columna de ~4,5 mg/inyección para separar dos enantiómeros. Tiempo de retención del primer pico: 21,2 min; tiempo de retención del segundo pico: 24,6 min.

Etapa 2. 1–[1–(3–Azetidin–3–il–5–cloro–2–etoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

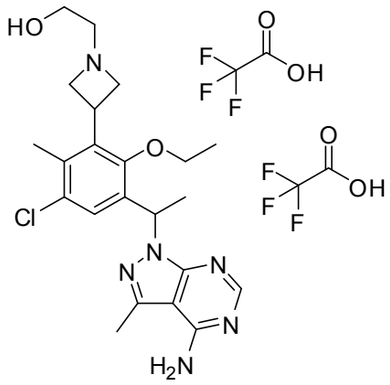
3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}azetidin–1–carboxilato de bencilo (170 mg, 0,32 mmol, intermediario racémico) y 5% de paladio (80 mg) se combinaron en metanol (12 mL), al que se añadió cloruro de hidrógeno 0,25 M en agua (3,2 mL, 0,79 mmol). La suspensión se hidrogenó bajo una presión de balón de H_2 a temperatura ambiente durante 2 h. La suspensión se filtró. El filtrado se neutralizó con solución sat. de $NaHCO_3$ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron, se concentró para dar el producto deseado (117 mg, 92%). LCMS calculada para

$C_{20}H_{26}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 401,2; exp.: 401,1.

Etapa 3. 1–{1–[5–Cloro–2–etoxi–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–4–metilfenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina, bis(trifluoroacetato)

Acetona (9,3 µL, 0,13 mmol) se añadió a 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–etoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (10,2 mg, 0,0254 mmol) en metanol (0,1 mL)/tetrahidrofurano (0,1 mL)/acetonitrilo (0,1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, antes de la adición de triacetoxiborhidruro de sodio (16 mg, 0,076 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de TFA, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de TFA (2,3 mg, 22%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{23}H_{32}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 443,2; exp.: 443,1.

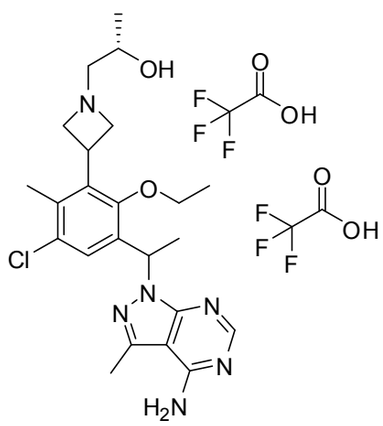
Ejemplo 95. 2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)etanol, bis(trifluoroacetato)



A una mezcla de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–etoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (7,9 mg, 0,020 mmol, intermediario racémico del Ejemplo 94, Etapa 2) en tetrahidrofurano (0,09 mL)/acetonitrilo (0,09 mL)/metanol (0,09 mL) se añadió {[ter–butil(dimetil)silil]oxi}acetaldehído (19 µL, 0,098 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min antes de la adición de triacetoxiborhidruro de sodio (12 mg, 0,059 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se trató con 6,0 M cloruro de hidrógeno en agua (30 µL, 0,2 mmol) durante 10 min. La mezcla se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de

TFA, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de TFA (3,2 mg, 40%). El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 445,2; exp.: 445,1.

Ejemplo 96. (2*S*)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)propan–2–ol bis(trifluoroacetato)



Etapa 1. 3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}azetidin–1–carboxilato de bencilo

Los enantiómeros del Ejemplo 94, Etapa 1 se separaron en una columna Phenomenex Lux Cellulose C–2 (5 µM, 21,2 x 250 mm), eluyendo con 20% de etanol en hexanos, una tasa de flujo de 18 mL/min y carga de columna de ~4,5 mg/inyección para separar dos enantiómeros. Tiempo de retención del primer pico: 21,2 min; tiempo de retención del segundo pico: 24,6 min.

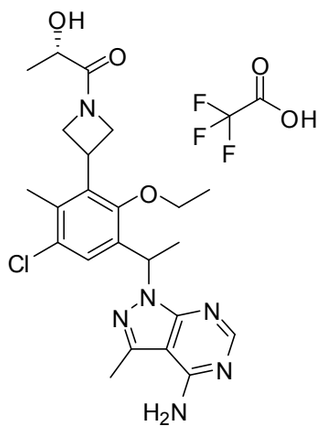
Etapa 2. 1–[1–(3–Azetidin–3–il–5–cloro–2–etoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}azetidin–1–carboxilato de bencilo (intermediario quiral del primer pico de la etapa previa) se hidrogenó en presencia de 5% de paladio tal como se describió en el Ejemplo 94, Etapa 2 para dar el producto quiral deseado. LCMS calculada para $C_{20}H_{26}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 401,2; exp.: 401,1.

Etapa 3. (2S)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)propan–2–ol bis(trifluoroacetato)

A una mezcla de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–etoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (10 mg, 0,02 mmol, intermediario quiral de la etapa 2) y trietilamina (9 µL, 0,07 mmol) en alcohol isopropílico (0,05 mL) se añadió (*S*)–(–)–metiloxirano (4,5 µL, 0,064 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 ºC durante la noche, se enfrió y se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de TFA, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de TFA (3,4 mg, 34%). El producto se aisló en forma de un diastereómero simple. LCMS calculada para $C_{23}H_{32}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 459,2; exp.: 459,1

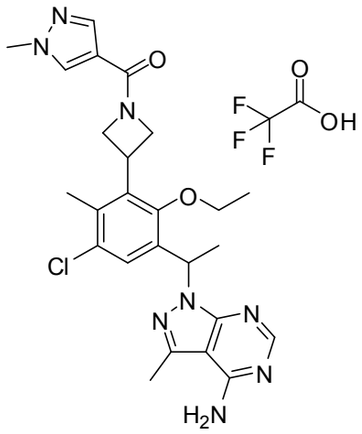
Ejemplo 99. (2*S*)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–1–oxopropan–2–ol, trifluoroacetato



A una mezcla de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–etoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (9,8 mg, 0,024 mmol, intermediario racémico del Ejemplo 94, Etapa 2), hexafluorofosfato de N,N,N',N'–tetrametil–O–(7–azabenzotriazol–1–il)uronio (14 mg, 0,037 mmol) y trietilamina (10 µL, 0,073 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,15 mL) se añadió 85% de ácido (2S)–2–hidroxipropanoico en agua (3,2 µL, 0,037 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de TFA, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de una sal de ácido trifluoroacético (TFA) (2,9 mg, 29%). El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{23}H_{30}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 473,2; exp.: 473,1.

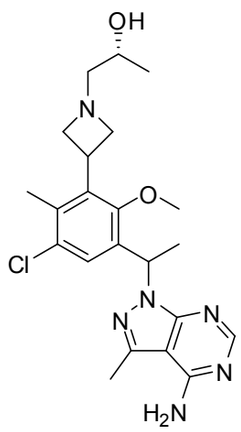
Ejemplo 101. 1–[1–(5–Cloro–2–etoxi–4–metil–3–{1–[(1–metil–1*H*–pirazol–4–

il)carbonil]azetidin–3–il}fenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina, trifluoroacetato



A una mezcla de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–etoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (9,6 mg, 0,024 mmol, intermediario racémico del Ejemplo 94, Etapa 2) y trietilamina (10 µL, 0,072 mmol) en cloruro de metileno (0,2 mL) se añadió cloruro de 1–metil–1H–pirazol–4–carbonilo (5,2 mg, 0,036 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se evaporó hasta secar a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con MeOH y se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de TFA, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de TFA (1,3 mg, 13%). El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{25}H_{30}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 509,2; exp.: 509,1.

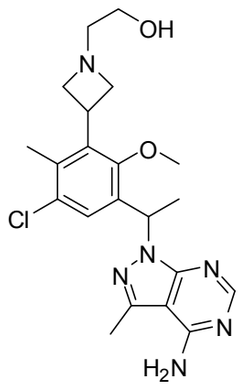
Ejemplo 102. (2*S*)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)propan–2–ol



A una mezcla de diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (21 mg,

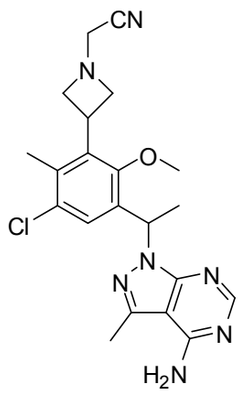
0,046 mmol) (Ejemplo 1, etapa 7, intermediario quiral del pico 1) y trietilamina (20 µL, 0,1 mmol) en alcohol isopropílico (0,10 mL) se añadió (*S*)–(–)–metiloxirano (3,2 µL, 0,046 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 ºC. Después de 90 min, más (*S*)–(–)–metiloxirano (6,4 uL) se añadió y se agitó a 90 ºC durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con metanol y se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar 6 mg (30%) del producto. El producto se aisló en forma de un diastereómero simple. LCMS calculada para $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 445,2; exp.: 445,2.

Ejemplo 104. 2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)etanol



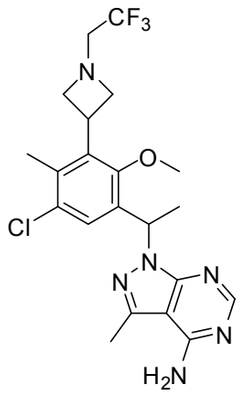
A una mezcla de diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (20 mg, 0,04 mmol) (Ejemplo 1, etapa 7, intermediario quiral del pico 1), {[ter–butil(dimetil)silil]oxi}acetaldehído (8,3 mg, 0,048 mmol) y trietilamina (19 µL, 0,14 mmol) en cloruro de metileno (0,3 mL) se añadió triacetoxiborhidruro de sodio resina (38 mg, 0,087 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró. El producto crudo se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL) y se enfrió hasta 0 ºC. 1,0 M de fluoruro de tetra–*n*–butilamonio en THF (0,44 mL, 0,44 mmol) se añadió y se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 3 h, los solventes se evaporaron. El crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar 8,1 mg (40%) del producto deseado. El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{21}H_{28}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 431,2; exp.: 431,3.

Ejemplo 105. (3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)acetonitrilo



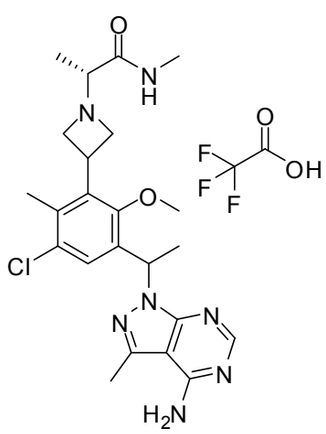
A una mezcla de diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (16 mg, 0,035 mmol, intermediario quiral del pico 1 de Ejemplo 1, Etapa 7) y trietilamina (14 µL, 0,10 mmol) en acetonitrilo (0,7 mL) se añadió bromoacetonitrilo (2,7 µL, 0,038 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y se purificó por usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de TFA, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de una sal de TFA. Las fracciones puras se evaporaron parcialmente y luego se alcalinizaron por adición de NaOH 1 N. La mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (2x). Los extractos se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron. El sólido se secó al vacío para dar 6,9 mg (46%) del producto deseado. El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{21}H_{25}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 426,2; exp.: 426,0.

Ejemplo 108. 1–(1–{5–Cloro–2–metoxi–4–metil–3–[1–(2,2,2–trifluoroetil)azetidin–3–il]fenil}etil)–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina



Una mezcla de diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (15 mg, 0,024 mmol, intermediario quiral del primer pico de Ejemplo 1, etapa 7), 2,2,2–trifluoroetil trifluorometansulfonato (6,8 mg, 0,029 mmol) y trietilamina (12 µL, 0,085 mmol) en cloruro de metileno (0,3 mL) se agitó durante un fin de semana a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron y el crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar 4,5 mg (39%) del producto deseado. El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{21}H_{25}ClF_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 469,2; exp.: 469,1.

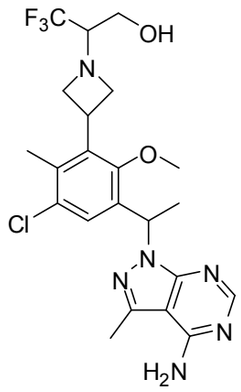
Ejemplo 110. (2*R*)–2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–*N*–metilpropanamida, trifluoroacetato



Una mezcla de diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (26 mg, 0,067 mmol, intermediario quiral del pico 1 de Ejemplo 1, Etapa 7), ácido (2R)–2–bromopropanoico (7,3 µL, 0,081 mmol) y trietilamina (19 µL, 0,13 mmol) en

acetonitrilo (0,8 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción no estaba completa de modo que se calentó hasta 50 ºC. Después de 4 h, los solventes se evaporaron. Al residuo crudo, se añadió cloruro de metilamonio (4,5 mg, 0,067 mmol), *N,N*–dimetilformamida (0,2 mL), trietilamina (19 µL, 0,13 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (45 mg, 0,10 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a un vial que contenía $NaHCO_3$ *sat.* y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de TFA, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar 1,4 mg (3,6%) del producto deseado en forma de una sal de TFA. El producto se aisló en forma de un diastereómero simple. LCMS calculada para $C_{23}H_{31}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 472,2; exp.: 472,2.

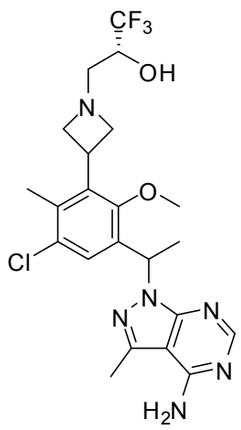
Ejemplo 113. 2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–3,3,3–trifluoropropan–1–ol



A una mezcla de diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (20 mg, 0,04 mmol, intermediario quiral del pico 1 de Ejemplo 1, etapa 7) y trietilamina (19 µL, 0,13 mmol) en acetonitrilo (0,6 mL) se añadió 2–bromo–3,3,3–trifluoropropan–1–ol (de Synquest Labs, 9,2 mg, 0,048 mmol). *N,N*–dimetilformamida (0,3 mL) se añadió, que creó una solución clara que se agitó a 70 ºC durante la noche. La mezcla se diluyó agua y se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar 6,6 mg (30%) del producto deseado. El producto se aisló en forma de

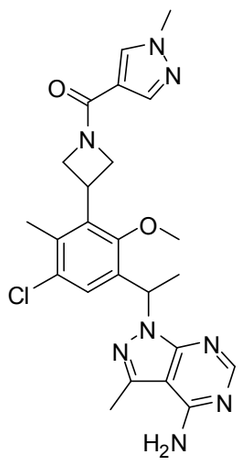
una mezcla de diastereómeros. LCMS calculada para $C_{22}H_{27}ClF_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 499,2; exp.: 499,1.

Ejemplo 115. (2*R*)–3–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–1,1,1–trifluoropropan–2–ol



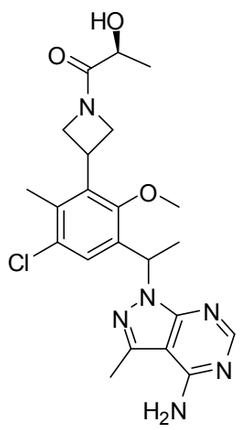
Una mezcla de diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (20 mg, 0,044 mmol, intermediario quiral del pico 1 de Ejemplo 1, Etapa 7), (2*R*)–2–(trifluorometil)oxirano (9,4 µL, 0,11 mmol) y trietilamina (18 µL, 0,13 mmol) en etanol (0,3 mL) se calentó en un microondas a 120 ºC durante 25 min. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó po RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar 6,2 mg (28%) del producto deseado. El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{22}H_{27}ClF_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 499,2; exp.: 499,1.

Ejemplo 117. 1–[1–(5–Cloro–2–metoxi–4–metil–3–{1–[(1–metil–1*H*–pirazol–4–il)carbonil]azetidin–3–il}fenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina



A una mezcla de diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (15 mg, 0,033 mmol) (material quiral, del Ejemplo 1, etapa 7, pico 1) y trietilamina (14 µL, 0,098 mmol) en cloruro de metileno (0,2 mL) se añadió cloruro de 1–metil–1H–pirazol–4–carbonilo (de Maybridge, 6,1 mg, 0,042 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron y el material crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar 7,1 mg (44%) del producto. El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{24}H_{28}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 495,2; exp.: 495,2.

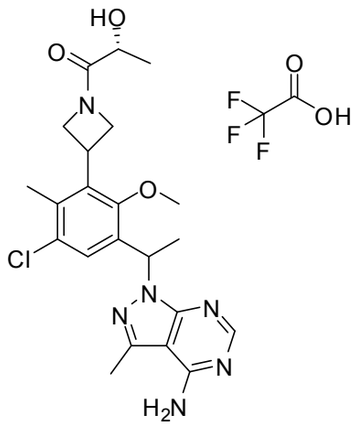
Ejemplo 118. (2*S*)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–1–oxopropan–2–ol



A una mezcla de diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (15 mg,

0,033 mmol, intermediario quiral del Ejemplo 1, Etapa 7, pico 1), mezcla de ácido (2S)–2–hidroxipropanoico (4,3 µL, 0,049 mmol) (ácido L–láctico, 85% *ac*.) y trietilamina (14 µL, 0,098 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,2 mL) se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'–tetrametil–O–(7–azabenzotriazol–1–il)uronio (19 mg, 0,049 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar 3,0 mg (20%) del producto deseado. El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{22}H_{28}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 459,2; exp.: 459,2.

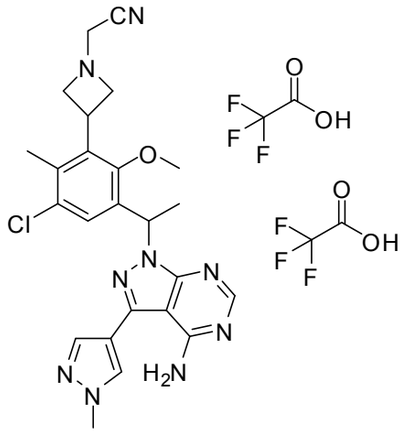
Ejemplo 121. (2*R*)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–1–oxopropan–2–ol trifluoroacetato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 118 (a partir de material quiral del Ejemplo 1, Etapa 7, pico 1), con ácido (R)–2–hidroxipropanoico en lugar de ácido (2S)–2–hidroxipropanoico (4,3 µL, 0,049 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio en lugar de hexafluorofosfato de N,N,N',N'–tetrametil–O–(7–azabenzotriazol–1–il)uronio. El crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de TFA, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de una sal de TFA. El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{22}H_{28}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 459,2; exp.: 459,2.

Ejemplo 125. [3–(3–{1–[4–Amino–3–(1–metil–1*H*–pirazol–4–il)–1*H*–

pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)azetidin–1–il]acetonitrilo, bis(trifluoroacetato)



Etapa 1. 3–{3–[1–(4–amino–3–bromo–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de 3–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–metoxi–2–metilfenil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,0 g, 2,7 mmol) (del Ejemplo 1, Etapa 5, intermediario racémico) y 3–bromo–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (0,629 g, 2,94 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (8 mL) se añadió yoduro de potasio (44 mg, 0,27 mmol) y carbonato de cesio (1,30 g, 4,01 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 120 ºC y se agitó durante 4 h. Después de enfriar, agua se añadió y se agitó brevemente antes de filtrar los sólidos. Los sólidos resultantes se lavaron con agua, se purificaron en gel de sílice (se eluyeron con 0–10% de MeOH en diclorometano) para dar 1,11 g (75%) del producto deseado en forma de una goma amarilla. LCMS calculada para $C_{23}H_{29}BrClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 551,1; exp.: 551,1.

Etapa 2. 1–[1–(3–Azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–bromo–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

Ácido trifluoroacético (1,2 mL, 16 mmol) se añadió a una solución de 3–{3–[1–(4–amino–3–bromo–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (224 mg, 0,407 mmol) en cloruro de metileno (2,5 mL) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano y 1 N NaOH se añadió y se agitó rápidamente durante algunos minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El secado al vacío dio 163 mg (91%) de la base libre. LCMS calculada para $C_{18}H_{21}BrClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 451,1; exp.: 451,0.

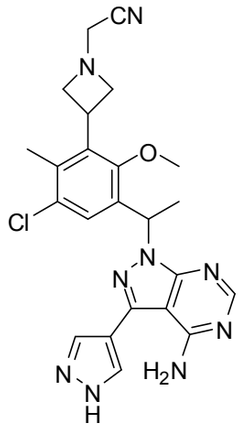
Etapa 3. (3–{3–[1–(4–Amino–3–bromo–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)acetonitrilo

A una mezcla de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–bromo–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (100 mg, 0,2 mmol) y trietilamina (37 µL, 0,27 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se añadió bromoacetonitrilo (19 µL, 0,27 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de una hora, la mezcla de reacción aún estaba turbia con no todo el material en solución. Varias gotas de DMF se añadieron que permitió una solución clara. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego la mayoría de los solventes se evaporaron. El residuo resultante se purificó en gel de sílice (eluido con 0–10% de MeOH en diclorometano) para dar 29 mg (30%) del producto deseado. LCMS calculada para $C_{20}H_{22}BrClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 490,1; exp.: 490,1.

*Etapa 4. [3–(3–{1–[4–Amino–3–(1–metil–1H–pirazol–4–il)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)azetidin–1–il]*acetonitrilo, bis*(trifluoroacetato)*

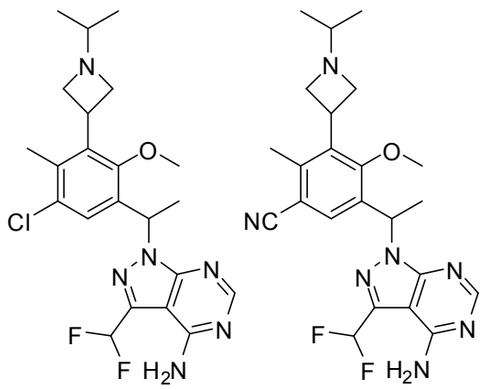
En un vial de microondas se añadió (3–{3–[1–(4–amino–3–bromo–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)acetonitrilo (14 mg, 0,029 mmol), 1–metil–4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1*H*–pirazol (12 mg, 0,058 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,4 mg, 0,0029 mmol), *N,N*–dimetilformamida (0,15 mL) y 2,0 M carbonato de sodio en agua (73 µL, 0,14 mmol). El vial se tapó y se calentó a 100 ºC durante 3 h. La mezcla se diluyó con diclorometano, se filtraron y se concentraron. El crudo material se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de TFA, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar 4,6 mg (22%) de el producto en forma de una sal de TFA. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{24}H_{27}ClN_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 492,2; exp.: 492,1.

Ejemplo 126. [3–(3–{1–[4–Amino–3–(1*H*–pirazol–4–il)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)azetidin–1–il]acetonitrilo



En un vial de microondas se pesó 1–(1–etoxietil)–4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1*H*–pirazol (16 mg, 0,058 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,4 mg, 0,0029 mmol). Una solución de (3–{3–[1–(4–amino–3–bromo–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)acetonitrilo (14 mg, 0,029 mmol, intermediario racémico del Ejemplo 125, Etapa 3) en *N,N*–dimetilformamida (0,25 mL) se añadió seguido de 2,0 M carbonato de sodio en agua (73 µL, 0,14 mmol). La mezcla resultante se agitó a 120 ºC durante 5 h. La mezcla se filtró y se concentró. A una mezcla del producto de acoplamiento crudo en tetrahidrofurano (0,3 mL) se añadió 3,0 M de solución de ácido clorhídrico en agua (100 µL, 0,3 mmol) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con $NaHCO_3$ *sat.* y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar 1,0 mg (7,2% para 2 etapas) del producto deseado. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{23}H_{25}ClN_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 478,2; exp.: 478,1.

Ejemplos 127 y 128. 1–{1–[5–Cloro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–2–metoxi–4–metilfenil]etil}–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina y 5–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo



Etapa 1. 3–{3–[1–(4–amino–3–vinil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una solución de 3–{3–[1–(4–amino–3–bromo–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,1 g, 2,0 mmol, intermediario racémico del Ejemplo 125, Etapa 1) en *N,N*–dimetilformamida (10 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (230 mg, 0,20 mmol) y 4,4,5,5–tetrametil–2–vinil–1,3,2–dioxaborolano (0,68 mL, 4,0 mmol). 2,0 M carbonato de sodio en agua (5,0 mL, 1,0 mmol) se añadió bajo N_2 y la mezcla se calentó a 100 ^oC durante 3 h, luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. Los filtrados se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El crudo material se purificó en gel de sílice (eluido con 40–100% acetato de etilo en hexanos) para dar 0,75 g (75%) del producto deseado. LCMS calculada para $C_{25}H_{32}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 499,2; exp.: 499,0 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,30 (s, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 1H), 6,99 (dd, *J* = 17,7, 11,3 Hz, 1H), 6,44 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,95 (dd, *J* = 17,7, 1,3 Hz, 1H), 5,83 (br s, 1H), 5,65 (dd, *J* = 11,3, 1,3 Hz, 1H), 4,39 – 3,96 (m, 4H), 3,63 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 2,99 – 2,78 (m, 1H), 2,22 (s, 4H), 1,84 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H).

Etapa 2. 3–(3–{1–[4–amino–3–(1,2–dihidroxietil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una suspensión de 3–{3–[1–(4–amino–3–vinil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,87 g, 1,7 mmol) en alcohol ter–butílico (11 mL) se añadió N–óxido de N–metilmorfolina (225 mg, 1,92 mmol), agua (5,5 mL) y tetraóxido de osmio (26 mg, 0,10 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El agua se añadió a la reacción seguido de EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar 0,93 g del producto crudo. LCMS calculada para $C_{25}H_{34}ClN_6O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 533,2; exp.: 533,2.

Etapa 3. 3–{3–[1–(4–amino–3–formil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una solución de 3–(3–{1–[4–amino–3–(1,2–dihidroxietil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,93 g, 1,7 mmol) en tetrahidrofurano (13 mL) y agua (8 mL) se añadió ácido acético (26 µL, 0,45 mmol) y peryodato de sodio (1,12 g, 5,23 mmol) a 0 ºC. Después de agitar durante 3 h con sólo ligero calentamiento, la reacción aún no estaba completa, de modo que se colocó en el refrigerador durante la noche. El agua se añadió a la reacción y se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó en gel de sílice (eluido con 40–85% acetato de etilo en hexanos) para dar 0,47 g (54%) del producto deseado. LCMS calculada para $C_{24}H_{30}ClN_6O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 501,2; exp.: 501,3. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,05 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,55 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,42 – 3,95 (m, 6H), 3,67 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,90 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H) ppm.

Etapa 4. 3–(3–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una solución de 3–{3–[1–(4–amino–3–formil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,96 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) agitando a 0 ºC se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,63 mL, 4,8 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante algunos minutos, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. El agua y diclorometano se añadieron y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El crudo se purificó en gel de sílice (eluido con 0–5% de MeOH en diclorometano) para dar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{24}H_{30}ClF_2N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 523,2; exp.: 523,2.

Etapa 5. Diclorhidrato de 1–[1–(3–Azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

A una mezcla de 3–(3–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (30 mg, 0,057 mmol) en diclorometano (0,2 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4–dioxano (0,10 mL, 0,40 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se secó al vacío para dar 27 mg (100%) del producto en forma una sal. LCMS calculada para $C_{19}H_{22}ClF_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 423,1; exp.: 423,0.

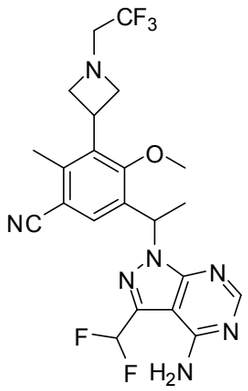
Etapa 6. 1–{1–[5–Cloro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–2–metoxi–4–metilfenil]etil}–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

A una mezcla de diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (27 mg, 0,054 mmol), acetona (4,4 µL, 0,060 mmol) y trietilamina (23,5 µL, 0,169 mmol) en cloruro de metileno (0,4 mL) se añadió triacetoxiborhidruro de sodio resina (47 mg, 0,11 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró y se secó al vacío para dar 22 mg del producto crudo que se usará sin purificación. LCMS calculada para $C_{22}H_{28}ClF_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 465,2; exp.: 465,1.

Etapa 7. 5–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo

0,5 mL del catalizador preformado (del Ejemplo 40) se añadió a una mezcla de 1–{1–[5–cloro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–2–metoxi–4–metilfenil]etil}–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (22 mg, 0,047 mmol), zinc (1,3 mg, 0,021 mmol) y cianuro de zinc (5,6 mg, 0,047 mmol) en *N,N*–dimetilacetamida (0,7 mL). La mezcla se inundó con N_2 y se calentó a 120 ^oC durante la noche. La reacción estaba aproximadamente completa en un 50% y se detuvo allí de modo que se pudieron aislar ambos compuestos. La mezcla de reacción se filtró, lavando con diclorometano y se concentró. El crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar ambos compuestos del título. Los productos se aislaron en forma de una mezcla racémica. Ejemplo 126: rendimiento = 6,6 mg (30%); LCMS calculada para $C_{22}H_{28}ClF_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 465,2; exp.: 465,2; Ejemplo 127: rendimiento = 3,0 mg (14%)**;** LCMS calculada para $C_{23}H_{28}F_2N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 456,2; exp.: 456,2.

Ejemplo 129. 5–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–4–metoxi–2–metil–3–[1–(2,2,2–trifluoroetil)azetidin–3–il]benzonitrilo



Etapa 1. 3–(3–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–ciano–2–metoxi–6–metilfenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

Zinc (11 mg, 0,17 mmol) y bis(tri–*t*–butilfosfine)paladio (71 mg, 0,14 mmol) se pesaron en un vial de microondas, luego una solución de 3–(3–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (182 mg, 0,348 mmol, intermediario racémico de los Ejemplos 127/128, etapa 4) en *N*–metilpirrolidinona (2,0 mL) se añadió. La mezcla se desgasificó con N_2 durante algunos minutos antes de añadir cianuro de zinc (82 mg, 0,70 mmol). La mezcla resultante se agitó a 130 ºC durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de un taco de Celite y se concentró. El crudo se purificó en gel de sílice, se eluyó con 0–5% de MeOH en diclorometano. El producto se eluyó enseguida, junto con NMP. Las fracciones se combinaron y se concentraron, luego se extrajeron en EtOAc y se lavaron con salmuera (3x). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar 0,17 g (96%) del producto deseado. LCMS calculada para $C_{25}H_{30}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 514,2; exp.: 514,1.

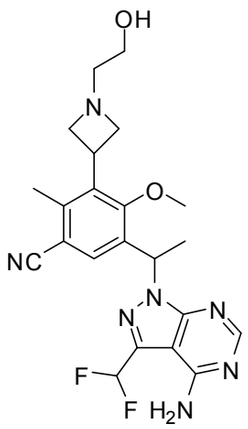
*Etapa 2. D*iclorhidrato de 5–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–3–azetidin–3–il–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo

A una solución de 3–(3–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–ciano–2–metoxi–6–metilfenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,20 g, 0,39 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4–dioxano (0,60 mL, 2,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. Los solventes se evaporaron y el residuo se secó al vacío para dar 0,23 g de el producto en forma de la sal de HCl. LCMS calculada para $C_{20}H_{22}F_2N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 414,2; exp.: 414,1.

Etapa 3. 5–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–4–metoxi–2–metil–3–[1–(2,2,2–trifluoroetil)azetidin–3–il]benzonitrilo

A una mezcla de diclorhidrato de 5–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–3–azetidin–3–il–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo (20 mg, 0,04 mmol) y trietilamina (20 µL, 0,14 mmol) en cloruro de metileno (0,3 mL) se añadió 2,2,2–trifluoroetil trifluorometansulfonato (11 mg, 0,049 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 ºC durante 3 h. Los solventes se evaporaron y el material crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar 3,4 mg (20%) del producto deseado. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{22}H_{23}F_5N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 496,2; exp.: 496,1.

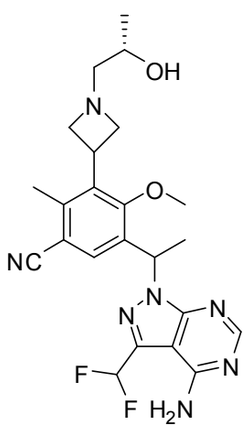
Ejemplo 130. 5–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–3–[1–(2–hidroxietil)azetidin–3–il]–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo



A una mezcla de diclorhidrato de 5–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–3–azetidin–3–il–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo (20 mg, 0,04 mmol, Ejemplo 129, Etapa 2), {[ter–butil(dimetil)silil]oxi}acetaldehído (9,1 µL, 0,048 mmol) y trietilamina (19 µL, 0,14 mmol) en cloruro de metileno (0,3 mL) se añadió triacetoxiborhidruro de sodio resina (38 mg, 0,087 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró y se concentró. El producto crudo se disolvió en tetrahidrofurano (1,0 mL) y 1,0 M de fluoruro de tetra–n–butilamonio en THF (0,44 mL, 0,44 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, los solventes se evaporaron. El residuo crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente

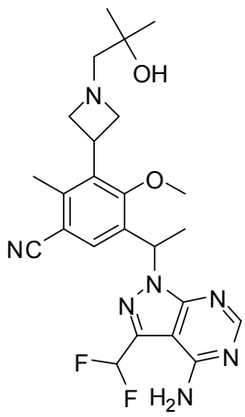
de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar 4,1 mg (20%) del producto deseado. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{22}H_{26}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 458,2; exp.: 458,2.

Ejemplo 131. 5–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–3–{1–[(2*S*)–2–hidroxipropil]azetidin–3–il}–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo



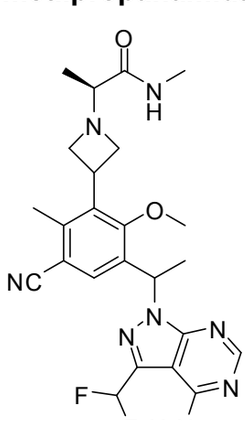
A una mezcla de diclorhidrato de 5–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–3–azetidin–3–il–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo (20 mg, 0,04 mmol, intermediario racémico del Ejemplo 129, Etapa 2) y trietilamina (18 µL, 0,13 mmol) en alcohol isopropílico (0,1 mL) se añadió (*S*)–(–)–metiloxirano (9,1 µL, 0,13 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 ºC durante 5 h. La mezcla cruda se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) a 2,5 mg (10%) para dar el producto deseado. El producto se aisló en forma de una mezcla de diastereómeros. LCMS calculada para $C_{23}H_{28}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 472,2; exp.: 472,2.

Ejemplo 133. 5–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–3–[1–(2–hidroxi–2–metilpropil)azetidin–3–il]–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo



Una mezcla de diclorhidrato de 5–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–3–azetidin–3–il–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo (21 mg, 0,043 mmol, intermediario racémico del Ejemplo 129, Etapa 2), oxirano, 2,2–dimetil– (11 µL, 0,13 mmol), *N,N*–diisopropiletilamina (19 µL, 0,11 mmol) y etanol (0,5 mL) se calentó en un microondas a 120 ºC durante 30 min. La mezcla cruda se diluyó con acetonitrilo y se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar 6,1 mg (29%) del producto deseado. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{24}H_{30}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 486,2; exp.: 486,2.

Ejemplo 134. (2*S*)–2–[3–(3–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–5–ciano–2–metoxi–6–metilfenil)azetidin–1–il]–*N*–metilpropanamida



*Etapa 1. Ácido (2S)–2–[3–(3–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–ciano–2–metoxi–6–metilfenil)azetidin–1–il]*propanoico

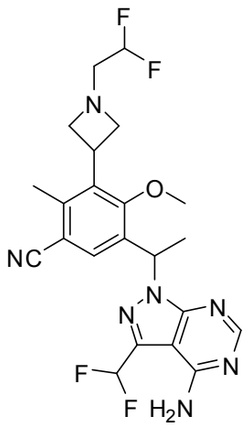
A una mezcla de diclorhidrato de 5–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–3–azetidin–3–il–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo (30 mg, 0,06 mmol, intermediario racémico del Ejemplo 129, etapa 2) y metil (2*S*)–2–cloropropanoato (7,9 µL, 0,074 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,35

mL) se añadió carbonato de potasio (26 mg, 0,19 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 ºC durante la noche. Después de enfriar, agua se añadió y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. Al residuo crudo, se añadió metanol (0,3 mL), agua (40 µL, 2 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (13 mg, 0,31 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se concentró y se usó como tal para la siguiente reacción. LCMS calculada para $C_{23}H_{26}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 486,2; exp.: 486,2.

*Etapa 2. (2S)–2–[3–(3–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–ciano–2–metoxi–6–metilfenil)azetidin–1–il]–N–*metilpropanamida

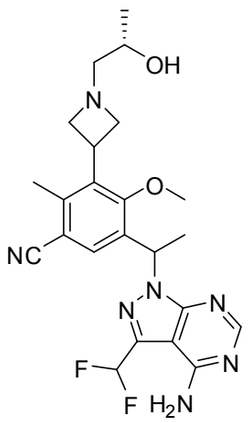
A una mezcla de ácido (2*S*)–2–[3–(3–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–5–ciano–2–metoxi–6–metilfenil)azetidin–1–il]propanoico (30 mg, 0,06 mmol), cloruro de metilamonio (6,6 mg, 0,098 mmol) y trietilamina (18 µL, 0,13 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,3 mL) se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (43 mg, 0,098 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetonitrilo, se filtró y se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar 4,7 mg (10%, 3 etapas) del producto deseado. El producto se aisló en forma de mezcla de diastereómeros. LCMS calculada para $C_{24}H_{29}F_2N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 499,2; exp.: 499,1.

Ejemplo 136. 5–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–3–[1–(2,2–difluoroetil)azetidin–3–il]–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo



Una mezcla de diclorhidrato de 5–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–3–azetidin–3–il–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo (21 mg, 0,043 mmol, intermediario racémico del Ejemplo 129, Etapa 2), 2–bromo–1,1–difluoroetano (3,8 µL, 0,048 mmol) y trietilamina (18 µL, 0,13 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,3 mL) se agitó durante la noche a 70 ºC. La mezcla se diluyó con metanol (MeOH) y se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar 3,3 mg (16%) del producto deseado. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{22}H_{24}F_4N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 478,2; exp.: 478,1.

Ejemplo 137. 5–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–3–{1–[(2*S*)–2–hidroxipropil]azetidin–3–il}–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo



Etapa 1. 3–(3–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–ciano–2–metoxi–6–metilfenil)azetidin–1–carboxilato de ter–builo

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo 129, etapa 1, excepto porque el producto se purificó usando una columna Phenomenex Lux–Cellulose 1 (21,1x250 mm, 5 micrones de tamaño de partícula), eluyendo con 10% de etanol en hexanos a una tasa de flujo de 18 mL/min, 5 mg/inyección, para proporcionar dos enantiómeros. Para el pico 1: tiempo de retención: 1,12 min; LCMS calculada para $C_{25}H_{30}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 514,2; exp.: 514,1. El tiempo de retención para el pico 2 era de 2,58 min.

Etapa 2. Diclorhidrato de 5–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–3–azetidin–3–il–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo

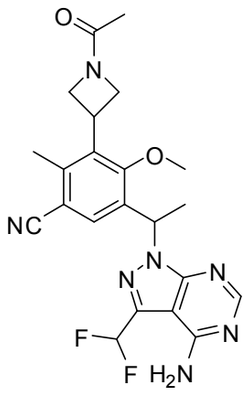
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo 128, etapa 2, con 3–(3–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–

d]pirimidin–1–il]etil}–5–ciano–2–metoxi–6–metilfenil)azetidin–1–carboxilato de *ter*–butilo (pico 1 de la etapa 1) en lugar de 3–(3–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–ciano–2–metoxi–6–metilfenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo. LCMS calculada para $C_{20}H_{22}F_2N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 414,2; exp.: 414,1.

Etapa 3. 5–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–3–{1–[(2S)–2–hidroxipropil]azetidin–3–il}–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo

A una mezcla de diclorhidrato de 5–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–3–azetidin–3–il–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo (25 mg, 0,051 mmol), (2*S*)–2–{[*ter*–butil(difenil)silil]oxi}propanal (18 mg, 0,057 mmol) y trietilamina (22 µL, 0,15 mmol) en cloruro de metileno (0,3 mL) se añadió triacetoxiborhidruro de sodio resina (45 mg, 0,10 mmol). La mezcla se agitó durante la noche luego se filtró y se concentró. Al residuo se añadió tetrahidrofurano (1,0 mL) y 1,0 M fluoruro de tetra–*n*–butilamonio en THF (0,51 mL, 0,51 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el material crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar 1,6 mg (6,6%) del producto deseado. El producto se aisló en forma de un diastereómero simple. LCMS calculada para $C_{23}H_{28}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 472,2; exp.: 472,2.

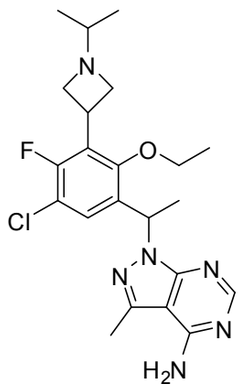
Ejemplo 138. 3–(1–Acetilazetidin–3–il)–5–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo



Una mezcla de diclorhidrato de 5–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–3–azetidin–3–il–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo (21 mg, 0,043 mmol, intermediario racémico del Ejemplo 129, Etapa 2), cloruro de acetilo (3,4 µL, 0,048 mmol) y trietilamina (18 µL, 0,13 mmol) en cloruro de

metileno (0,3 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron y el material crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{22}H_{24}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 456,2; exp.: 456,2.

Ejemplo 139. Enantiómeros de 1–{1–[5–Cloro–2–etoxi–4–fluoro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)fenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina



Etapa 1. 1–(5–Cloro–2–etoxi–4–fluoro–3–yodofenil)etanona

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 Etapa 3, usando 1–(5–cloro–4–fluoro–2–hidroxi–3–yodofenil)etanona y yodoetano como los materiales de partida. LCMS calculada para $C_{10}H_{10}ClFIO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 342,9; exp.: 342,9.

Etapa 2. 3–(3–acetil–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

Un recipiente de base redonda equipado con una barra de agitación magnética y un septo de goma se cargó con cloruro de litio (3,9 g, 91 mmol). El recipiente se calentó a 140° C durante 10 min a alto vacío y se rellenó con nitrógeno tras enfriar hasta temperatura ambiente. Zinc (6,0 g, 91 mmol) se añadió y el recipiente se calentó a 140 ºC durante 10 min a alto vacío y se rellenó con nitrógeno tras enfriar hasta temperatura ambiente. Tetrahidrofurano (THF) (38 mL) y 1,2–dibromoetano (233 µL, 2,70 mmol) se añadieron con jeringa. La mezcla se calentó a 60 ºC durante 10 min y, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Clorotrimetilsilano (68 µL, 0,54 mmol) y yodo (69 mg, 0,27 mmol) en THF (1 mL) se añadieron y la mezcla resultante se agitó a 60 ºC

durante 10 min, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Una solución de 3–yodoazetidin–1–carboxilato de ter–butilo (12,17 g, 42,99 mmol) en THF (10 mL) luego se añadió y la mezcla se agitó a 40 ºC durante 1 h y a temperatura ambiente durante 1 h. Otro recipiente cargado con 1–(5–cloro–2–etoxi–4–fluoro–3–yodofenil)etanona (13,0 g, 38,0 mmol), acetato de paladio (170 mg, 0,76 mmol), 2'–(diciclohexilfosfino)–*N,N,N',N'*–tetrametilbifenil–2,6–diamina (660 mg, 1,5 mmol) y tolueno (35 mL) se evacuó a alto vacío y se rellenó con nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta 0 ºC y el reactivo de zinc hecho con anterioridad se añadió lentamente con jeringa. Después de la adición, la reacción se calentó hasta 50 ºC durante la noche. La solución de reacción se dividió entre EtOAc y solución *sat*. de NH_4Cl. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo luego con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, luego se secó sobre MgSO4 y se concentraron. La mezcla cruda se purificó en columna de gel de sílice para dar el producto deseado en forma de un aceite anaranjado (6,3 g, 45%). LCMS calculada para $C_{18}H_{23}ClFNO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 394,1; exp.: 394,1.

Etapa 3. 3–[3–cloro–6–etoxi–2–fluoro–5–(1–hidroxietil)fenil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 Etapa 5, usando 3–(3–acetil–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)azetidin–1–carboxilato de *ter*–butilo y tetrahidroborato de sodio como los materiales de partida. LCMS calculada para $C_{18}H_{25}ClFNO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 396,1; exp.: 396,1.

Etapa 4. 3–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–etoxi–2–fluorofenil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 etapa 6, usando 3–[3–cloro–6–etoxi–2–fluoro–5–(1–hidroxietil)fenil]azetidin–1–carboxilato de *ter–butilo* (racémico) y cloruro cianúrico como los materiales de partida.

Etapa 5. 3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una mezcla de 3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (1,10 g, 7,37 mmol), carbonato de cesio (3,2 g, 10 mmol) y yoduro de potasio (111 mg, 0,670 mmol) en DMF (20 mL) se añadió 3–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–etoxi–2–

fluorofenil]azetidin–1–carboxilato de *ter*–butilo (2,63 g, 6,70 mmol) y la mezcla se agitó a 90 ºC durante 3 h. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con 100% acetato de etilo) para dar el producto deseado en forma de una espuma (2,15 g, 63%). LCMS calculada para $C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 505,2; exp.: 505,2.

Etapa 6. Diclorhidrato de 1–[1–(3–Azetidin–3–il–5–cloro–2–etoxi–4–fluorofenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

A una solución de 3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (275 mg, 0,544 mmol) en diclorometano (2,4 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (1,1 mL, 4,4 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El solvente se eliminó a presión reducida para dar el producto deseado as un sólido blanco (250 mg, 96%). LCMS calculada para $C_{19}H_{23}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 405,2; exp.: 405,1.

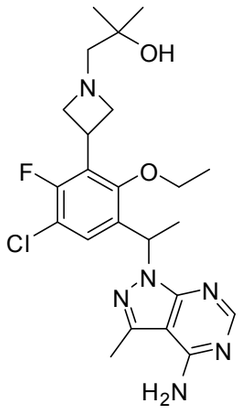
Etapa 7. 1–{1–[5–Cloro–2–etoxi–4–fluoro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)fenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

A una mezcla de diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–etoxi–4–fluorofenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (49 mg, 0,10 mmol), acetona (8,28 µL, 0,113 mmol) y trietilamina (44,3 µL, 0,318 mmol) en diclorometano (0,67 mL) se añadió triacetoxiborhidruro de sodio resina (89 mg, 0,20 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró y luego se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de TFA, una tasa de flujo de 60 mL/min) para dar el producto racémico. LCMS: exp. m/z = 447,2 $(M+H)^+$. La mezcla racémica se separó por HPLC quiral (columna IA, eluyendo con 5% de etanol/95% de hexanos, una tasa de flujo 18 mL/min) para dar dos picos (isómero 1: 9,5 mg, 21%; isómero 2: 9,2 mg, 20%).

Isómero 1 (primero en eluir, tiempo de retención: 4,4 min): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ□ 8,10 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,21 (m, 1H), 3,70 (m, 5H), 2,91 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,66 (d, 3H), 1,31 (t, 3H), 0,81 (m, 6H) ppm; LCMS calculada para $C_{22}H_{29}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 447,2; exp.: 447,2.

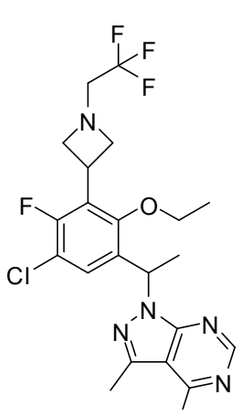
Isómero 2 (segundo en eluir, tiempo de retención: 19,5 min): LCMS calculada para $C_{22}H_{29}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 447,2; exp.: 447,2.

Ejemplo 140. 1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}azetidin–1–il)–2–metilpropan–2–ol



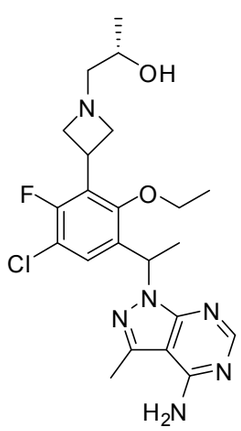
A una mezcla de diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–etoxi–4–fluorofenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (20 mg, 0,042 mmol, intermediario racémico del Ejemplo 139, Etapa 6) y trietilamina (18 µL, 0,12 mmol) en etanol (1 mL) se añadió oxirano, 2,2–dimetil– (6,98 µL, 0,0837 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 ºC en reactor de microondas durante 45 min. La reacción se diluyó con metanol y se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (3,4 mg, 17%). El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{23}H_{31}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 477,2; exp.: 477,3.

Ejemplo 141 1–(1–{5–Cloro–2–etoxi–4–fluoro–3–[1–(2,2,2–trifluoroetil)azetidin–3–il]fenil}etil)–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina



A una mezcla de diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–etoxi–4–fluorofenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (19 mg, 0,040 mmol, intermediario racémico del Ejemplo 139, Etapa 6) y trietilamina (20 µL, 0,14 mmol) en diclorometano (0,5 mL) se añadió 2,2,2–trifluoroetil trifluorometansulfonato (11 mg, 0,048 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron a presión reducida y la mezcla cruda se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado (3,8 mg, 19%). El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{21}H_{24}ClF_4N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 487,2; exp.: 487,1.

Ejemplo 149 (2S)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}azetidin–1–il)propan–2–ol



Etapa 1. Enantiómeros de 3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

La mezcla racémica se separó por HPLC quiral (columna IA, eluyendo con 5% de etanol/95% de hexanos, tasa de flujo 18 mL/min) para dar dos picos; Isómero 1 (primero en eluir): Tiempo de retención: 16,8 min; LCMS calculada para $C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 505,2; exp.: 505,2; Isómero 2 (segundo en eluir): Tiempo de retención: 19,5 min; LCMS calculada para $C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 505,2; exp.: 505,2.

Etapa 2 diclorhidrato de 1–[1–(3–Azetidin–3–il–5–cloro–2–etoxi–4–fluorofenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

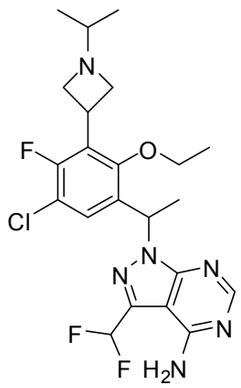
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos

para el Ejemplo 139 etapa 6 con 3–{3–[(1S)–1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (primer pico de la separación quiral) como material de partida. LCMS calculada para $C_{19}H_{23}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 405,2; exp.: 405,1.

Etapa 3. (2S)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}azetidin–1–il)propan–2–ol

A una mezcla de diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–etoxi–4–fluorofenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (46 mg, 0,11 mmol) (del isómero 1) y trietilamina (50 µL, 0,4 mmol) en alcohol isopropílico (0,3 mL) se añadió (*S*)–(–)–metiloxirano (16 µL, 0,23 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 ºC durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con acetonitrilo y se purificó po RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado (12 mg, 23%). El producto se aisló en forma de un diastereómero simple. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8,05 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,76–3,60 (m, 6H), 2,99 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 1,62 (d, 3H), 1,25 (t, 3H), 0,93 (d, 3H) ppm; LCMS calculada para $C_{22}H_{29}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 463,2; exp.: 463,2.

Ejemplo 150 1–{1–[5–Cloro–2–etoxi–4–fluoro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)fenil]etil}–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina



Etapa 1: 3–*{3–[1–(4–amino–3–yodo–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo*

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 139 etapa 5, con 3–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–etoxi–2–fluorofenil]azetidin–1–carboxilato de *ter*–butilo racémico del Ejemplo 139 Etapa

4 y 3–yodo–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina como material de partidas. LCMS calculada para $C_{23}H_{28}ClFIN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 617,1; exp.:617,1

Etapa 2 3–{3–[1–(4–amino–3–vinil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de 3–{3–[1–(4–amino–3–yodo–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,32 g, 2,14 mmol), piridina – trivinilboroxina (1:1) (0,51 g, 2,1 mmol), [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (90 mg, 0,1 mmol) y carbonato de potasio (0,89 g, 6,4 mmol) en 1,4–dioxano (10 mL)/agua (7 mL) se calentó a 100 ºC durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron y se purificaron en un columna de gel de sílice para dar el producto deseado (0,71 g, 64%). LCMS calculada para $C_{25}H_{31}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 517,2; exp.:517,2

Etapa 3. 3–(3–{1–[4–amino–3–(1,2–dihidroxietil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una suspensión de 3–{3–[1–(4–amino–3–vinil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}azetidin–1–carboxilato de *ter*–butilo (0,707 g, 1,37 mmol) en alcohol *ter*–butílico (8,6 mL) se añadió *N*–óxido de *N*–metilmorfolina (176 mg, 1,50 mmol), agua (4,3 mL) y tetraóxido de osmio (20 mg, 0,080 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El agua se añadió a la reacción seguido de EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo. LCMS calculada para $C_{25}H_{33}ClFN_6O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 551,2; exp.:551,2.

Etapa 4. 3–*{3–[1–(4–amino–3–formil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo*

A una solución de 3–(3–{1–[4–amino–3–(1,2–dihidroxietil)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,754 g, 1,37 mmol) en THF (10 mL) y agua (6 mL) se añadió ácido acético (20 µL, 0,36 mmol) y peryodato de sodio (0,878 g, 4,10

mmol) a 0 ºC. Después de agitar durante la noche, agua se añadió a la reacción y se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo. LCMS calculada para $C_{24}H_{29}ClFN_6O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 519,2; exp.:519,2.

Etapa 5. 3–(3–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

A una solución de 3–{3–[1–(4–amino–3–formil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,61 g, 1,2 mmol) en diclorometano (7 mL) a 0 ºC se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,39 mL, 2,9 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante algunos minutos, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. El agua y diclorometano se añadieron y las capas se separaron. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. La goma amarilla se secó al vacío para dar el producto deseado (0,60 g, 94%). LCMS calculada para $C_{24}H_{29}ClF_3N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 541,2; exp.: 541,2.

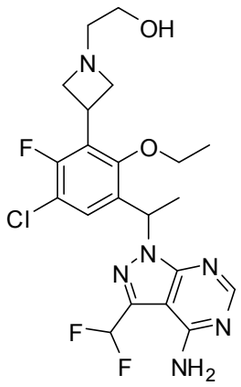
Etapa 6. Diclorhidrato de 1–[1–(3–Azetidin–3–il–5–cloro–2–etoxi–4–fluorofenil)etil]–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

A una solución de 3–(3–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,64 g, 1,2 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (2,4 mL, 9,5 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El solvente se eliminó para dar el producto deseado as un sólido blanco (0,61 g, 100%). LCMS calculada para $C_{19}H_{21}ClF_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 441,1; exp.:441,1.

Etapa 7. 1–{1–[5–Cloro–2–etoxi–4–fluoro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)fenil]etil}–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

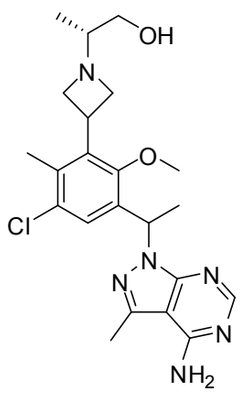
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 1 etapa 8, con diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–etoxi–4–fluorofenil)etil]–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina y acetona como material de partidas. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{22}H_{27}ClF_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 483,2; exp.: 483,2.

Ejemplo 152 2–[3–(3–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)azetidin–1–il]etanol



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 1 etapa 8, con diclorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–etoxi–4–fluorofenil)etil]–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (racémico) y {[*ter*–butil(dimetil)silil]oxi}acetaldehído como material de partidas. Después de aminación reductiva, fluoruro de tetrabutilamonio se añadió para eliminar el grupo *ter*–butil(dimetil)sililo. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{21}H_{25}ClF_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 485,2; exp.: 485,2. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6): δ 8,23 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,29 (m, 1H), 3,78–3,67 (m, 4H), 3,53 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,99–2,87 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 1,68 (d, 3H), 1,22 (m, 3H) ppm.

Ejemplo 156 (2R)–2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)propan–1–ol



Etapa 1. (2S)–2–bromopropanoato de metilo

DMF (28 µL, 0,36 mmol) se añadió a una mezcla de ácido (2S)–2–bromopropanoico (0,552 g, 3,61 mmol) y cloruro de oxalilo (0,61 mL, 7,2 mmol)

en diclorometano (4,6 mL) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se trató con metanol (1,5 mL, 36 mmol) y piridina (0,44 mL, 5,4 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio saturada y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (0,51 g, 85%).

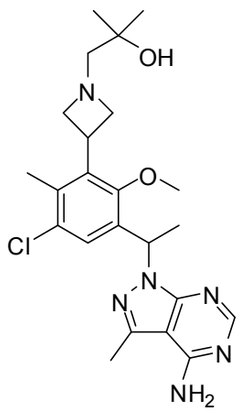
Etapa 2. (2R)–2–(3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)propanoato de metilo

A una solución de clorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (20,1 mg, 0,0475 mmol, intermediario quiral del Ejemplo 1, Etapa 7) en acetonitrilo (1 mL) se añadió trietilamina (23 µL, 0,17 mmol) y (2S)–2–bromopropanoato de metilo (9,5 mg, 0,057 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El solvente se eliminó para dar el producto deseado (6,2 mg, 28%). LCMS calculada para $C_{23}H_{30}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z =473,2; exp.:473,3

Etapa 3. (2R)–2–(3–{3–[(1S)–1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)propan–1–ol

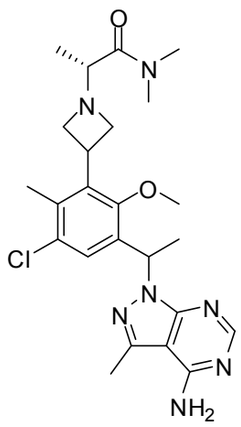
Una solución de (2*R*)–2–(3–{3–[(1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)propanoato de metilo (6,2 mg, 0,013 mmol) en diclorometano (0,5 mL) se trató con 1,0 M hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (0,1 mL, 0,1 mmol) a 0 ºC durante 3 h. La reacción se neutralizó con metanol y se purificó con RP–HPLC preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado (0,8 mg, 14%). El producto se aisló en forma de un diastereómero simple. LCMS calculada para $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z =445,2; exp.:445,1

Ejemplo 158 1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–2–metilpropan–2–ol



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo 140 con clorhidrato de 1–[1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (intermediario quiral del Ejemplo 1, Etapa 7) y oxirano, 2,2–dimetil– como material de partidas. El producto se aisló en forma de enantiómero simple. LCMS calculada para $C_{23}H_{32}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z =459,2; exp.:459,1 ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6): δ 8,04 (s, 1H), 7,23 (bs, 2H), 7,16 (s, 1 H), 6,14 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,85(m, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,14 (s, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,63 (d, 3H), 0,98 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 159 (2*R*)–2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–*N,N*–dimetilpropanamida



*Etapa 1. Ácido (2*R*)–2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)*propanoico

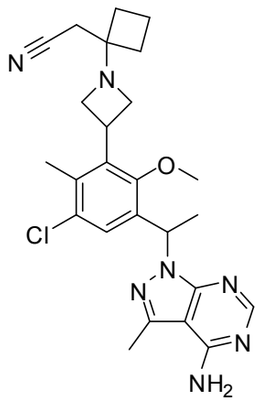
A una solución de (2*R*)–2–(3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)propanoato de metilo (intermediario quiral del Ejemplo 156 etapa 2) (13 mg, 0,027 mmol) en

acetonitrilo (0,6 mL) y agua (0,2 mL) se añadió hidróxido de litio (2,4 mg, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución 1 M de HCl. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (10,2 mg, 83%). LCMS calculada para $C_{22}H_{28}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 459,2; exp.: 459,1.

*Etapa 2. (2R)–2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–N,N–di*metilpropanamida

A una solución de ácido (2*R*)–2–(3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)propanoico (4 mg, 0,009 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (4 mg, 0,009 mmol) en DMF (0,3 mL) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (4 µL, 0,03 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (0,9 mg, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, luego se diluyó con metanol y se purificó po RP–HPLC preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado (2,7 mg, 63%). El producto se aisló en forma de un diastereómero simple. LCMS calculada para $C_{24}H_{33}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 486,2; exp.: 486,1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6): δ □8,09 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,18 (m, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,0–2,9 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,67 (d, 3H), 0,98 (d, 3H) ppm.

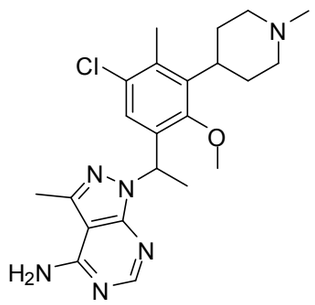
Ejemplo 161 [1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)ciclobutil]acetonitrilo



A una solución de diclorhidrato de 1–[(1–(3–azetidin–3–il–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (10 mg, 0,022 mmol, intermediario quiral del Ejemplo 1, Etapa 7) en acetonitrilo (0,1 mL)

se añadió ciclobutilideneacetonitrilo (4,1 mg, 0,044 mmol), seguido de 1,8–diazabiciclo[5,4,0]undec–7–eno (13 µL, 0,087 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y se purificó po RP–HPLC preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado (4,3 mg, 41%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{25}H_{31}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 480,2; exp.: 480,0.

Ejemplo 163 1–{1–[5–Cloro–2–metoxi–4–metil–3–(1–metilpiperidin–4–il)fenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina



Etapa 1. 4–(3–acetil–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 139 etapa 2 con 1–(5–cloro–3–yodo–2–metoxi–4–metilfenil)etanona y 4–yodopiperidin–1–carboxilato de *ter*–butilo como material de partidas. LCMS calculada para $C_{20}H_{28}ClNO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 404,1; exp.: 404,1.

Etapa 2. 4–[3–cloro–5–(1–hidroxietil)–6–metoxi–2–metilfenil]piperidin–1–carboxilato de ter–butilo

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 etapa 5, usando de 4–(3–acetil–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo *y* tetrahidroborato de sodio como los materiales de partida. LCMS calculada para $C_{20}H_{30}ClNO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 406,1; exp.: 406,1.

Etapa 3. 4–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–metoxi–2–metilfenil]piperidin–1–carboxilato de ter–butilo

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 etapa 6, usando 4–[3–cloro–5–(1–hidroxietil)–6–metoxi–2–

metilfenil]piperidin–1–carboxilato de *ter*–butilo (racémico) y cloruro cianúrico como los materiales de partida. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,44 (s, 1H), 5,46 (m, 1H), 4,23 (bs, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,29 (bs, 1H), 2,78 (bs, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,27–2,09 (m, 2H), 1,78 (d, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,43 (s, 9H) ppm.

Etapa 4. 4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}piperidin–1–carboxilato de ter–butilo

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 139 etapa 5, usando de 4–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–metoxi–2–metilfenil]piperidin–1–carboxilato de ter–butilo y 3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina como los materiales de partida. LCMS calculada para $C_{26}H_{36}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 515,3; exp.: 515,2.

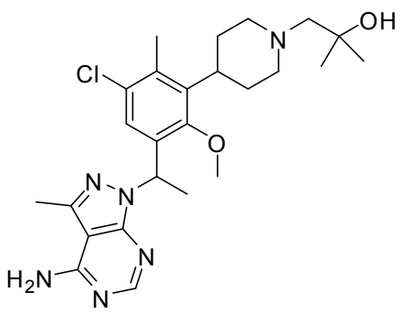
Etapa 5. Diclorhidrato de 1–[1–(5–Cloro–2–metoxi–4–metil–3–piperidin–4–ilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 139 etapa 6, usando de 4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}piperidin–1–carboxilato de *ter*–butilo en forma del material de partida. LCMS calculada para $C_{21}H_{28}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 415,2; exp.: 415,2.

Etapa 6. 1–{1–[5–Cloro–2–metoxi–4–metil–3–(1–metilpiperidin–4–il)fenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

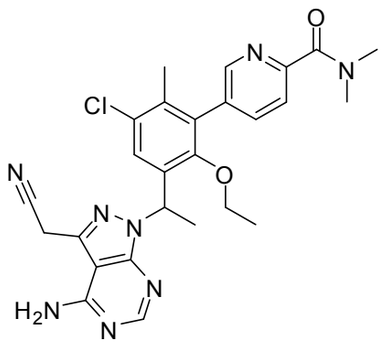
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 139 etapa 7, usando diclorhidrato de 1–[1–(5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–piperidin–4–ilfenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina **y** formaldehído como los materiales de partida. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{22}H_{30}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 429,2; exp.: 429,1.

Ejemplo 164 1–(4–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}piperidin–1–il)–2–metilpropan–2–ol



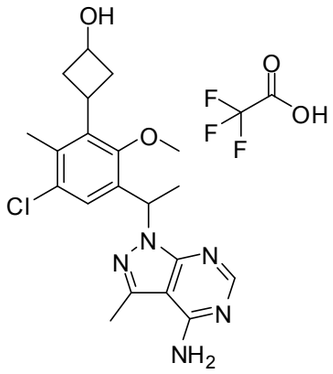
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 140 con diclorhidrato de 1–[1–(5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–piperidin–4–ilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (intermediario racémico del Ejemplo 163, Etapa 5) y oxirano, 2,2–dimetil– como material de partidas. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{25}H_{36}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z =487,3; exp.: 487,3. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6): δ 8,05 (s, 1H),, 7,24 (bs, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,16 (m, 1H), 4,01 (bs, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,97 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,15–2,04 (m, 6H), 1,63 (d, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,03 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 165 5–(3–{1–[4–Amino–3–(cianometil)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, usando 4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)isoxazol (de Frontier) en lugar de ácido (3–fluorofenil)borónico. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{26}H_{28}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 519,2; exp.: 519,2.

Ejemplo 166 3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}ciclobutanol, trifluoroacetato



Etapa 1. 1–(5–Cloro–2–metoxi–4–metil–3–vinilfenil)etanona

Una mezcla de 1–(5–cloro–3–yodo–2–metoxi–4–metilfenil)etanona (1,0 g, 3,2 mmol, del Ejemplo 1, Etapa 2), 4,4,5,5–tetrametil–2–vinil–1,3,2–dioxaborolano (0,66 mL, 3,9 mmol), [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (0,26 g, 0,32 mmol) y carbonato de potasio (1,3 g, 9,4 mmol) en 1,4–dioxano (10 mL) y agua (5 mL) se desgasificó con N_2 y se calentó a 80 ºC durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentraron y se purificaron en un columna de gel de sílice (eluyendo con 0 a 10% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (0,60 g, 82%). LCMS calculada para $C_{12}H_{14}ClO_2$ $(M+H)^+$: m/z =225,1; exp.: 225,1

Etapa 2. 3–(3–Acetil–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)ciclobutanona

A una solución de 1–(5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–vinilfenil)etanona (530 mg, 2,4 mmol) en éter (10 mL) se añadió par de zinc–cobre (1,8 g, 14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 ºC y una solución de tricloroclorurο de acetilo (1,4 mL, 13 mmol) y cloruro de fosforilo (1,2 mL, 13 mmol) en 1,2–dimetoxietano (3 mL) se añadió lentamente durante 2 h. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche. La reacción se neutralizó con solución saturada de $NaHCO_3$ y se diluyó con éter. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo y zinc (0,31 g, 4,7 mmol) en ácido acético (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego reflujo durante la noche. Otra porción de zinc se añadió a reflujo durante otras 4 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El crudo material se purificó por cromatografía flash (eluyendo

con 0 a 30% acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado (0,17 g, 27%). LCMS calculada para $C_{14}H_{16}ClO_3$ $(M+H)^+$: m/z =267,1; exp.:267,0

Etapa 3. 3–[3–Cloro–5–(1–hidroxietil)–6–metoxi–2–metilfenil]ciclobutanol

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 etapa 5, usando de 3–(3–acetil–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)ciclobutanona y tetrahidroborato de sodio como los materiales de partida. LCMS calculada para $C_{14}H_{19}ClO_3Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 293,1; exp.: 293,1.

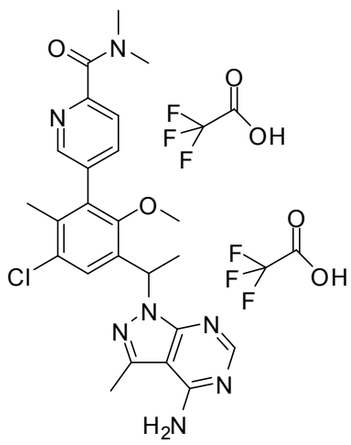
Etapa 4. 3–[3–Cloro–5–(1–cloroetil)–6–metoxi–2–metilfenil]ciclobutanol

A una solución de 3–[3–cloro–5–(1–hidroxietil)–6–metoxi–2–metilfenil]ciclobutanol (170 mg, 0,628 mmol) en dimetilsulfóxido (1 mL) se añadió cloruro cianúrico (64 mg, 0,34 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con éter y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo once. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó en columna de gel de sílice para dar el producto deseado (39,6 mg, 22%). LCMS calculada para $C_{14}H_{18}ClO_2$ $(M–Cl)^+$: m/z = 253,1; exp.: 253,2.

Etapa 5. 3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}ciclobutanol, trifluoroacetato

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 139 etapa 5, usando de 3–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–metoxi–2–metilfenil]ciclobutanol y 3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina como los materiales de partida. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{20}H_{25}ClN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 402,2; exp.: 402,2.

Ejemplo 167. 5–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpicolinamida, bis(2,2,2–trifluoroacetato)



Etapa 1. 1–(3–Bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etanona

A una solución agitada de 1–(5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etanona (5,00 g, 25,2 mmol, de Oakwood) en ácido acético (100 mL) se añadió *N*–bromosuccinimida (4,93 g, 27,7 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 ºC durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, luego se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado, se filtró succinimida insoluble. El filtrado se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con 0 a 50 % de EtOAc en hexanos, para dar los productos deseados (2,66 g, 38%). LCMS calculada para $C_{10}H_{11}BrClO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 277,0; exp.: 277,0. ^{1}H RMN (DMSO–d_6, 300 MHz): δ 7,70 (1H, s), 3,77 (3H, s), 2,57 (3H, s), 2,50 (3H, s) ppm.

Etapa 2. 1–(3–Bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etanol

Tetrahidroborato de sodio (0,31 g, 8,1 mmol) se añadió a una mezcla de 1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etanona (1,5 g, 5,4 mmol) en metanol (25 mL) a 0 ^{o}C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con *$NaHCO_3$ sat.,* agua, salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0 a 40% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (0,30 g, 90%).

Etapa 3. 3–Bromo–1–cloro–5–(1–cloroetil)–4–metoxi–2–metilbenceno

Una mezcla de cloruro cianúrico (1,7 g, 9,2 mmol) y *N,N*–dimetilformamida (710 µL, 9,2 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego una solución de 1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–

metilfenil)etanol (del Ejemplo 16, Etapa 1) (1,72 g, 6,15 mmol) en cloruro de metileno (34 mL) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con $NaHCO_3$ sat., agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0 a 10% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (1,01 g, 60%).

Etapa 4. 1–[1–(3–Bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

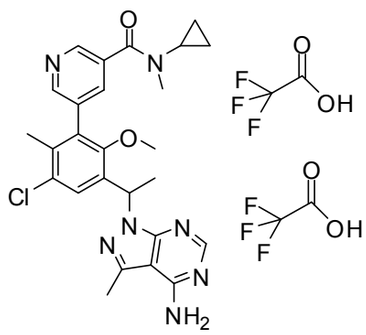
Una mezcla de 3–bromo–1–cloro–5–(1–cloroetil)–4–metoxi–2–metilbenceno (150 mg, 0,503 mmol), 3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (110 mg, 0,76 mmol, ACES Pharma Product List, artículo # 47024), yoduro de potasio (9,0 mg, 0,05 mmol) y carbonato de cesio (330 mg, 1,0 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (4 mL) y se agitó a 140 ^oC durante 1 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con $NaHCO_3$ sat., agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0 a 70% de EtOAc en CH_2Cl_2, para dar el producto deseado (103 mg, 50%). LCMS calculada para $C_{16}H_{18}BrClN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 410,0; exp.: 410,2. Los productos racémicos se aplicaron a una columna Phenomenex Lux–Cellulose 1 (21,1 x 250 mm, 5 micrones de tamaño de partícula), eluyendo con 5% de etanol en hexanos a una tasa de flujo de 18 mL/min, ~ 13 mg/inyección, para proporcionar dos enantiómeros. pico 1, tiempo de retención: 12,35 min; pico 2, tiempo de retención: 14,98 min.

Etapa 5. 5–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilpicolinamida, bis(2,2,2–trifluoroacetato)

Una mezcla de 1–[1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (25 mg, 0,061 mmol) (primer pico de la etapa anterior, separación quiral), *N,N*–dimetil–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)piridin–2–carboxamido (25 mg, 0,091 mmol, de PepTech Corp. Encyclopedia of Amino Acid Analogs and Boronic Acids, artículo #BE1622–1), carbonato de sodio (13 mg, 0,12 mmol) y [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (9,9 mg, 0,012 mmol) en acetonitrilo (0,8 mL) / agua (0,3 mL) se desgasificó con N_2 y luego se agitó a 95 ºC durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía

0,05% de ácido trifluoroacético, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de una sal de bis–TFA (2,9 mg, 6,7%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 480,2; exp.: 480,2. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO–d_6) δ: 8,78 (2H, br s), 8,48 (1H, m), 8,36 (1H, s), 7,86 (1H, br s), 7,65 (1H, br s), 7,58 (1H, s), 6,33 (1H, q, *J* = 7,0 Hz), 3,19 (3H, s), 3,03 (3H, s), 2,97 (3H, s), 2,62 (3H, s), 2,06 (3H, s), 1,81 (3H, d, *J* = 7,0 Hz) ppm.

Ejemplo 174. 5–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–*N*–ciclopropil–*N*–metilnicotinamida, bis(2,2,2–trifluoroacetato)



*Etapa 1. 5–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}*nicotinonitrilo

Una mezcla de 1–[1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (primer pico del Ejemplo 167, etapa 4 separación quiral, 106 mg, 0,25 mmol), 5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)nicotinonitrilo (70. mg, 0,31 mmol, de Combi–Blocks Catalog, artículo # PN–8893), carbonato de sodio (43 mg, 0,41 mmol) y [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]–dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (33 mg, 0,041 mmol) en acetonitrilo (2 mL)/agua (0,6 mL) se desgasificó con N_2 y luego se agitó a 95 ºC durante 2 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con $NaHCO_3$ sat., agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto (95 mg, 87%) se purificó por cromatografía eluyendo con CH_2Cl_2/MeOH (máx. MeOH 5%). LCMS calculada para $C_{22}H_{21}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 434,2; exp.: 434,2.

*Etapa 2. D*iclorhidrato de ácido 5–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)nicotínico

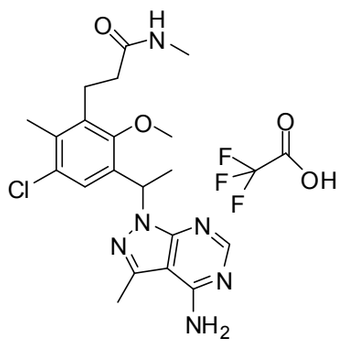
4,0 M Hidróxido de sodio en agua (0,3 mL, 1 mmol) se añadió a una mezcla de 5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–

cloro–2–metoxi–6–metilfenil}nicotinonitrilo (0,090 g, 0,21 mmol) en etanol (1,0 mL) y la mezcla luego se calentó a 95 ^{o}C durante 6 h. En este tiempo, *HCl conc.* se añadió para ajustar el pH a ~ 3. El solvente se eliminó y el residuo se usó en la etapa siguiente sin ulterior purificación LCMS calculada para $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 453,1; exp.: 453,2.

*Etapa 3. 5–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–N–ciclopropil–N–metil*nicotinamida

El clorhidrato de *N*–Metilciclopropanamina (4,0 mg, 0,04 mmol) se añadió a una solución de diclorhidrato de ácido 5–(3–(1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)nicotínico (9,6 mg, 0,021 mmol) y BOP (10 mg, 0,03 mmol) en DMF (0,7 mL) a temperatura ambiente seguido de la adición de trietilamina (13 µL, 0,10 mmol). La reacción se agitó durante 1 h. El producto se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de ácido trifluoroacético, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de una sal de bis–TFA (2,6 mg, 17%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{26}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 506,2; exp.: 506,2.

Ejemplo 179 3–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–*N*–metilpropanamida, 2,2,2–trifluoroacetato



Etapa 1. 3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}propanoato de ter–butilo

A un vial de microondas se añadió 1–[1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (pico 1 del Ejemplo 167, etapa 4 separación quiral, 35 mg, 0,085 mmol), (3–*ter*–butoxi–3–oxopropil)trifluoroborato de potasio (30 mg, 0,13 mmol, de Frontier Scientific, artículo # P10370), fosfato de potasio (54 mg, 0,26 mmol) y

tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (9,8 mg, 0,0085 mmol) y tolueno (0,7 mL)/agua (0,2 mL). El vial se selló y se desgasificó con N_2 tres veces. La reacción se calentó a 110 ºC durante 20 h. El crudo se filtró y el producto (20 mg, 50%) se purificó por cromatografía eluyendo con CH_2Cl_2/MeOH (máx. MeOH 6%). LCMS calculada para $C_{23}H_{31}ClN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 460,2; exp.: 460,3.

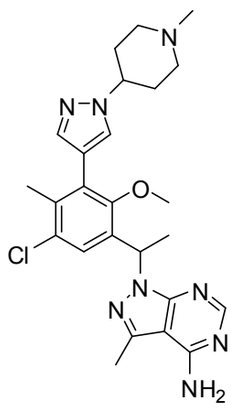
Etapa 2. Trifluoroacetato de ácido 3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}propanoico

TFA (0,3 mL, 4 mmol) se añadió a una solución de 3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}propanoato de *ter*–butilo (35 mg, 0,076 mmol) en cloruro de metileno (0,2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se eliminó y el producto se usó en la etapa siguiente sin ulterior purificación. LCMS calculada para $C_{19}H_{23}ClN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 404,1; exp.: 404,0

Etapa 3. 3–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–N–metilpropanamida, *2,2,2–trifluoroacetato*

2,0 M Metilamina en THF (30 µL, 0,06 mmol) se añadió a una solución de ácido 3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}propanoico (8,9 mg, 0,022 mmol) y BOP (10 mg, 0,03 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,7 mL) a temperatura ambiente seguido de adición de trietilamina (8,8 µL, 0,064 mmol). La reacción se agitó durante 1 h. El producto se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de ácido trifluoroacético, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de TFA (3,2 mg, 27%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{20}H_{26}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 417,2; exp.: 417,0.

Ejemplo 181 1–(1–(5–Cloro–2–metoxi–4–metil–3–(1–(1–metilpiperidin–4–il)–1*H*–pirazol–4–il)fenil)etil)–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina



Etapa 1. 4–(4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–1H–pirazol–1–il)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una mezcla de 1–[1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (pico 1 del Ejemplo 167, etapa 4 separación quiral, 42 mg, 0,1 mmol), 4–[4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1*H*–pirazol–1–il]piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (48 mg, 0,13 mmol, de Combi–Blocks Catalog, artículo # FM–2957), carbonato de sodio (18 mg, 0,17 mmol) y [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (14 mg, 0,017 mmol) en acetonitrilo (2 mL) /agua (0,4 mL) se desgasificó con N_2 y se agitó a 95 ºC durante 2 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con $NaHCO_3$ sat., agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía eluyendo con CH_2Cl_2/MeOH (máx. MeOH 5%). LCMS calculada para $C_{29}H_{38}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 581,2; exp.: 581,3.

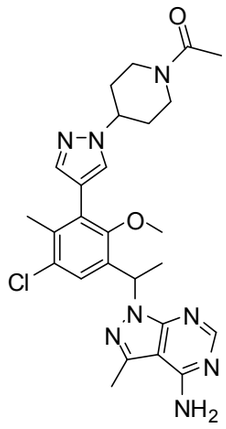
Etapa 2. 1–(1–(5–Cloro–2–metoxi–4–metil–3–(1–(piperidin–4–il)–1H–pirazol–4–il)fenil)etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

TFA (0,3 mL, 4 mmol) se añadió a una solución de 4–(4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–1H–pirazol–1–il)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (30 mg, 0,052 mmol) en cloruro de metileno (0,2 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. El crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{24}H_{30}ClN_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 481,2; exp.: 481,1

Etapa 3. 1–(1–{5–Cloro–2–metoxi–4–metil–3–[1–(1–metilpiperidin–4–il)–1H–pirazol–4–il]fenil}etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

12,0 M Formaldehído en agua (0,01 mL, 0,2 mmol) se añadió a una mezcla de 1–{–1–[5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–(1–piperidin–4–il–1*H*–pirazol–4–il)fenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (8,0 mg, 0,017 mmol) y *N,N*–diisopropiletilamina (0,012 mL, 0,066 mmol) en cloruro de metileno (0,2 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, a tis time triacetoxiborhidruro de sodio (5,3 mg, 0,025 mmol) se añadió y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. El crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado (2,0 mg, 24%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{25}H_{32}ClN_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 495,2; exp.: 495,0

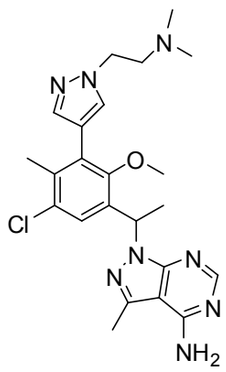
Ejemplo 182. 1–(1–{3–[1–(1–Acetilpiperidin–4–il)–1*H*–pirazol–4–il]–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil}etil)–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina



Cloruro de acetilo (2,4 µL, 0,033 mmol) se añadió a una solución de 1–{1–[5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–(1–piperidin–4–il–1*H*–pirazol–4–il)fenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (8,0 mg, 0,017 mmol, intermediario quiral del Ejemplo 181, Etapa 2) y *N,N*–diisopropiletilamina (14 µL, 0,083 mmol) en cloruro de metileno (0,3 mL) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado (1,0 mg, 7,8%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{26}H_{32}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 523,2; exp.: 523,2.

Ejemplo 183. 1–[1–(5–Cloro–3–{1–[2–(dimetilamino)etil]–1*H*–pirazol–4–il}–

2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina



Etapa 1. 1–(2–Cloroetil)–4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1H–pirazol

Una mezcla de 4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1*H*–pirazol (0,39 g, 2,0 mmol), 1–bromo–2–cloroetano (0,3 mL, 3 mmol) y carbonato de cesio (1,3 g, 4,0 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se agitó a 75 °C durante 5 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ sat., agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró y el producto (0,45 g, 88%) se purificó por cromatografía eluyendo con hexanos/EtOAc (máx. EtOAc 30%). LCMS calculada para $C_{11}H_{19}BClN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 257,1; exp.: 257,0

*Etapa 2. N,N–Dimetil–2–[4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1H–pirazol–1–il]*etanamina

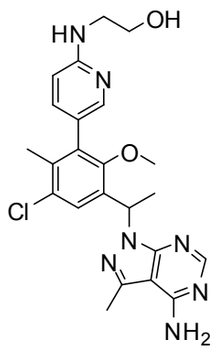
Una mezcla de 1–(2–cloroetil)–4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1*H*–pirazol (0,10 g, 0,39 mmol), yoduro de sodio (58 mg, 0,39 mmol) y 2,0 M dimetilamina en THF (1,0 mL, 2,0 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,5 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. El solvente se eliminó para proporcionar el producto deseado que se usó en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_{13}H_{25}BN_3O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 266,2; exp.: 266,3

Etapa 3. 1–[1–(5–cloro–3–{1–[2–(dimetilamino)etil]–1H–pirazol–4–il}–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

Una mezcla de 1–[1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (pico 1 del Ejemplo 167, etapa 4, 10 mg, 0,024 mmol), *N,N*–dimetil–2–[4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1*H*–pirazol–1–il]–etanamina (8,6 mg, 0,036 mmol), carbonato de sodio (5,2 mg, 0,049 mmol) y [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (4,0 mg, 0,0049 mmol) en acetonitrilo (0,5 mL) /agua (0,1 mL) se trató con vacío y se rellenó con N_2 y se agitó a 95 ºC durante 2 h. El

crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado (3,1 mg, 28%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{23}H_{30}ClN_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 469,2; exp.: 469,2.

Ejemplo 184. 2–[(5–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}piridin–2–il)amino]etanol



Etapa 1. 1–{1–[5–Cloro–3–(6–fluoropiridin–3–il)–2–metoxi–4–metilfenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

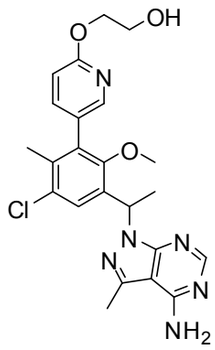
Una mezcla de 1–[1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (pico 1 del Ejemplo 167, etapa 4, 25,0 mg, 0,06 mmol), 2–fluoro–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)piridina (20. mg, 0,088 mmol), carbonato de sodio (12 mg, 0,12 mmol) y [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (9,5 mg, 0,012 mmol) en acetonitrilo (1 mL) /agua (0,3 mL) se desgasificó con N_2 y se agitó a 95 ºC durante 2 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con $NaHCO_3$ sat., agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía eluyendo con CH_2Cl_2/MeOH (máx. MeOH 5%). LCMS calculada para $C_{21}H_{21}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 427; exp.: 427,2.

Etapa 2. 2–[(5–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}piridin–2–il)amino]etanol

Una mezcla de 1–{1–[5–cloro–3–(6–fluoropiridin–3–il)–2–metoxi–4–metilfenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (10 mg, 0,023 mmol) y etanolamina (0,10 mL) en 1–butanol (1 mL) se agitó a 130 ^oC durante 5 h. El crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado (1,6 mg, 15%). El

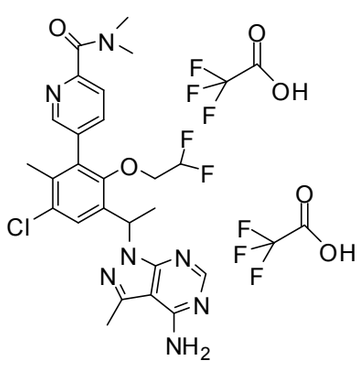
producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{23}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 468,2; exp.: 468,2.

Ejemplo 188. 2–(5–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)piridin–2–iloxi)etanol



Hidruro de sodio (20 mg, 0,5 mmol) se añadió a 1,2–etanodiol (0,5 mL, 9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. En este tiempo 1–{1–[5–cloro–3–(6–fluoropiridin–3–il)–2–metoxi–4–metilfenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (10 mg, 0,023 mmol) se añadió y luego la reacción se agitó a 110 ^oC durante la noche. El crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado (1,8 mg, 17%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{23}H_{26}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 469,2; exp.: 469,1.

Ejemplo 189. 5–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–(2,2–difluoroetoxi)–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpicolinamida, bis(2,2,2–trifluoroacetato)



Etapa 1. 5–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–hidroxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilpicolinamida

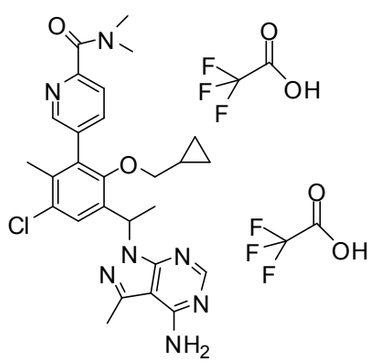
1,0 M tribromuro de boro en CH_2Cl_2 (250 µL, 0,25 mmol) se añadió a

una mezcla de 5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (Ejemplo 167, etapa 5, (primer pico) 60 mg, 0,13 mmol) en cloruro de metileno (1,2 mL) a –78 ^{o}C y luego la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. En este tiempo *HCl conc.* (0,1 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 4 h. La reacción se neutralizó por adición de *sat.* $NaHCO_3$. La mezcla luego se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar el producto crudo deseado (40 mg, 68%) que se usó en la etapa siguiente sin ulterior purificación. LCMS calculada para $C_{23}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 466,2; exp.: 466,2.

Etapa 2. 5–[3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–(2,2–difluoroetoxi)–6–metilfenil]–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido

Diisopropilazodicarboxilato (13 µL, 0,064 mmol) se añadió a una mezcla de 5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–hidroxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (15,0 mg, 0,0322 mmol), 2,2–difluoroetanol (7,9 mg, 0,096 mmol, from Alfa Aesar, artículo # B22201) y trifenilfosfina (17 mg, 0,064 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 mL) a 0 ^{o}C y luego la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El crudo se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de ácido trifluoroacético, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de una sal de bis–TFA (1,6 mg, 6,6%). El producto se aisló como un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{25}H_{27}ClF_2N7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 530,2; exp.: 530,2

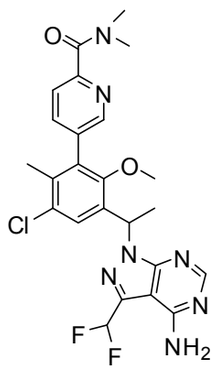
Ejemplo 190. 5–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–(ciclopropilmetoxi)–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpicolinamida, bis(2,2,2–trifluoroacetato)



Diisopropilazodicarboxilato (13 µL, 0,064 mmol) se añadió a una mezcla de 5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–

hidroxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (15 mg, 0,032 mmol, intermediario quiral del Ejemplo 189, Etapa 1), ciclopropil carbinol (7,0 mg, 0,096 mmol) y trifenilfosfina (17 mg, 0,064 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 mL) a 0 °C y luego la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El crudo se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de ácido trifluoroacético, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de una sal de bis–TFA (2,4 mg, 10%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{27}H_{31}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 520,2; exp.: 520,3.

Ejemplo 191. 5–(3–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido



Etapa 1. 1–[1–(3–Bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–yodo–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

Una mezcla de 3–bromo–1–cloro–5–(1–cloroetil)–4–metoxi–2–metilbenceno (0,60 g, 2,0 mmol, del Ejemplo 167, Etapa 3), 3–yodo–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (590 mg, 2,2 mmol, de AnaSpec), carbonato de cesio (0,98 g, 3,0 mmol) y yoduro de potasio (30 mg, 0,2 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (8 mL) se agitó a 140 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió y luego el solvente se había eliminado por completo. El residuo se agitó con CH_2Cl_2 (30 mL) a temperatura ambiente durante 20 min y luego se filtró. El filtrado se concentró y el producto (0,65 g, 63%) se purificó por cromatografía eluyendo con CH_2Cl_2/EtOAc (máx. EtOAc 60%). LCMS calculada para $C_{15}H_{15}BrClIN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 521,9; exp.: 521,9.

Etapa 2. 1–[1–(3–Bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–vinil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

Dicloro(bis{di–ter–butil[4–(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio (12 mg,

0,017 mmol) se añadió a una mezcla de ácido vinilborónico MIDA (110 mg, 0,6 mmol, de Aldrich, artículo # 704415), 1–[1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–yodo–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (0,30 g, 0,57 mmol) y carbonato de sodio (0,14 g, 1,1 mmol) en 1,4–dioxano (1 mL) y agua (0,1 mL) y luego la reacción se desgasificó con N_2 3 veces. La reacción se agitó a 95 ^oC durante 4 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con $NaHCO_3$ sat., agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía eluyendo con CH_2Cl_2/EtOAc (máx. EtOAc 60%). LCMS calculada para $C_{17}H_{18}BrClN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 422,0; exp.: 422,2.

Etapa 3. 1–{4–Amino–1–[1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–3–il}etano–1,2–diol

A una solución de 1–[1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–vinil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (100 mg, 0,236 mmol) en alcohol *t*–butílico (2 mL) se añadió N–óxido de N–metilmorfolina (30,5 mg, 0,260 mmol) y agua (0,74 mL). A la solución luego se añadió tetraóxido de osmio acuoso (0,075 mL, 4%). Después de 3 hr, otro equivalente de N–óxido de N–metilmorfolina se añadió. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar el producto que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_{17}H_{20}BrClN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 456,0; exp.: 456,0

Etapa 4. 4–Amino–1–[1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–3–carbaldehído

A una solución de 1–{4–amino–1–[1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–3–il}etano–1,2–diol (0,10 g, 0,22 mmol) en tetrahidrofurano (1,6 mL)/agua (1,0 mL) se añadió ácido acético (0,0032 mL, 0,057 mmol) y peryodato de sodio (0,140 g, 0,657 mmol) a 0 ºC. Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar el producto crudo deseado que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_{16}H_{16}BrClN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 424,0; exp.: 423,9

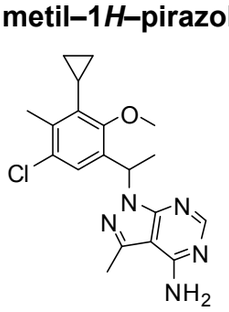
Etapa 5. 5–{3–[1–(4–Amino–3–formil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido

Una mezcla de 4–amino–1–[1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–3–carbaldehído (20 mg, 0,047 mmol), ácido {6–[(dimetilamino)carbonil]piridin–3–il}borónico (23 mg, 0,12 mmol), carbonato de sodio (10 mg, 0,094 mmol) y [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (7,7 mg, 0,0094 mmol) en acetonitrilo (0,3 mL)/etanol (0,1 mL)/agua (0,1 mL) se desgasificó con N_2 y luego se agitó a 95 ºC durante 3 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con $NaHCO_3$ sat., agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía eluyendo con CH_2Cl_2/MeOH (máx. MeOH 6%). LCMS calculada para $C_{24}H_{25}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 494,2; exp.: 494,1

Etapa 6. 5–(3–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido

A una solución de 5–{3–[1–(4–amino–3–formil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (0,015 g, 0,030 mmol) en cloruro de metileno (0,5 mL) enfriada a 0 ^oC se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (0,020 mL, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado (1,7 mg, 11%). El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{24}H_{25}ClF_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 516,2; exp.: 516,2.

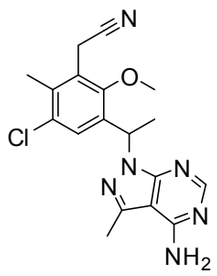
Ejemplo 192. 1–[1–(5–Cloro–3–ciclopropil–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina



A un vial de microondas se añadió 1–[1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (15 mg, 0,037 mmol, del pico 1 del Ejemplo 167, etapa 4), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (8 mg, 0,06 mmol, de Frontier Scientific, artículo # C10298), fosfato de potasio

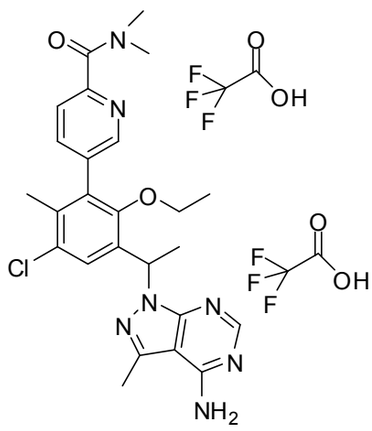
(23 mg, 0,11 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (4,2 mg, 0,0036 mmol) y luego tolueno (0,3 mL)/agua (0,1 mL). El vial se selló y se desgasificó con N_2 tres veces. La reacción se calentó a 110 ºC durante 20 h. El crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado (1,1 mg, 8%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{19}H_{23}ClN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 372,2; exp.: 372,2.

Ejemplo 194. {3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}acetonitrilo



Una mezcla de 1–[1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (30 mg, 0,073 mmol) (pico 1 del Ejemplo 167, etapa 4), 4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)isoxazol (0,018 g, 0,095 mmol, de Combi–Blocks Catalog, artículo # PN–8875), fluoruro de potasio (13 mg, 0,22 mmol) y [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]–dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (12 mg, 0,015 mmol) en dimetilsulfóxido (0,8 mL) / agua (0,3 mL) se desgasificó con N_2 y luego se agitó a 130 ºC durante 16 h. El crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado (2,4 mg, 9%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{18}H_{20}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 371,1; exp.: 371,1

Ejemplo 195. 5–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpicolinamida bis(2,2,2–trifluoroacetato)



Etapa 1. 1–(3–Bromo–5–cloro–2–etoxi–4–metilfenil)etanona En un recipiente de base redonda, se colocó 1–(3–bromo–5–cloro–2–hidroxi–4–metilfenil)etanona (6,0 g, 23 mmol) en DMF anhidra (22,8 mL). Carbonato de potasio (6,3 g, 46 mmol) luego se añadió seguido de yodoetano (2,73 mL, 34,2 mmol). La suspensión resultante se agitó a 60 ºC durante 2 h. La mezcla se vertió en 100 mL agua y se extrajo con 200 mL de éter etílico. Las capas orgánicas se separaron, se combinaron y se lavaron con agua y solución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a 6,0 g de aceite marrón. LCMS calculada para $C_{11}H_{13}BrClO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 293,0; exp.: 293,0

Etapa 2. 1–(3–Bromo–5–cloro–2–etoxi–4–metilfenil)etanol

Tetrahidroborato de sodio (0,31 g, 8,1 mmol) se añadió a una mezcla de 1–(3–bromo–5–cloro–2–etoxi–4–metilfenil)etanona (1,5 g, 5,4 mmol) en metanol (25 mL) a 0 ^oC y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ *sat.,* agua, salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0 a 30% de EtOAc en hexanos (0,30 g, 90%).

Etapa 3. 3–Bromo–1–cloro–5–(1–cloroetil)–4–etoxi–2–metilbenceno

Una mezcla de cloruro cianúrico (1,7 g, 9,2 mmol) y *N,N*–dimetilformamida (710 µL, 9,2 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego una solución de 1–(3–bromo–5–cloro–2–etoxi–4–metilfenil)etanol (1,72 g, 6,15 mmol) en cloruro de metileno (34 mL) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con $NaHCO_3$ sat., agua, salmuera, se

secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0 a 10% de EtOAc en hexanos (1,01 g, 60%).

Etapa 4. 1–(1–(3–Bromo–5–cloro–2–etoxi–4–metilfenil)etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

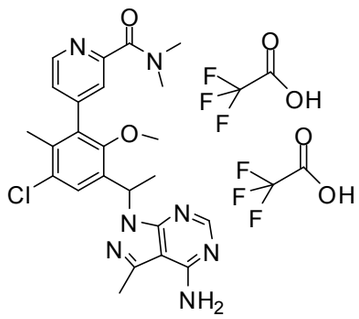
Una mezcla de 3–bromo–1–cloro–5–(1–cloroetil)–4–etoxi–2–metilbenceno (150 mg, 0,50 mmol), 3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (110 mg, 0,76 mmol), yoduro de potasio (9 mg, 0,05 mmol) y carbonato de cesio (330 mg, 1,0 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (4 mL) se agitó a 140 ^oC durante 1 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con $NaHCO_3$ sat., agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0 a 70% de EtOAc en CH_2Cl_2 (103 mg, 50%). LCMS calculada para $C_{17}H_{20}BrClN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 423,1; exp.: 423,0. Los productos racémicos se aplicaron a una columna Phenomenex Lux–Cellulose 1 (21,1 x 250 mm, 5 micrones de tamaño de partícula), eluyendo con 4% de etanol en hexanos a una tasa de flujo de 18 mL/min, ~ 13 mg/inyección, para proporcionar dos enantiómeros. pico 1, tiempo de retención: 8,64 min; pico 2, tiempo de retención: 10,64 min.

Etapa 5. 5–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilpicolinamida bis(2,2,2–trifluoroacetato)

Una mezcla de 1–[1–(3–bromo–5–cloro–2–etoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (25 mg, 0,061 mmol) (primer pico de la separación quiral de la etapa previa), *N,N*–dimetil–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)piridin–2–carboxamido (25 mg, 0,09 mmol), carbonato de sodio (13 mg, 0,12 mmol) y [1,1'–bis(difenilfosfino)–ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (9,9 mg, 0,012 mmol) en acetonitrilo (0,8 mL) / agua (0,3 mL) se desgasificó con N_2 y luego se agitó a 95 ºC durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de ácido trifluoroacético, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de una sal de bis–TFA (2,3 mg, 5%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{25}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 494,2; exp.: 494,2.

Ejemplo 200. 4–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–

il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpicolinamida bis(2,2,2–trifluoroacetato)



Etapa 1. 4–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}piridin–2–carbonitrilo

Una mezcla de 1–[1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (pico 1 del Ejemplo 167, etapa 4, 322 mg, 0,76 mmol), 4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)piridin–2–carbonitrilo (210 mg, 0,91 mmol, de Combi–Blocks Catalog, artículo # PN–0143), carbonato de sodio (130 mg, 1,2 mmol) y [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]–dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (99 mg, 0,12 mmol) en acetonitrilo (5 mL) /agua (2 mL) se desgasificó con N_2 y la reacción se agitó a 95 ºC durante 2 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con $NaHCO_3$ sat., agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto (0,28 g, 85%) se purificó por cromatografía eluyendo con CH_2Cl_2/MeOH (máx. MeOH 6%). LCMS calculada para $C_{22}H_{21}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 434,1; exp.: 434,1

*Etapa 2. D*iclorhidrato de ácido 4–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)picolínico

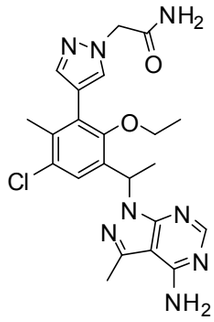
1,0 M Hidróxido de sodio (2,9 mL, 2,9 mmol) se añadió a una mezcla de 4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}piridin–2–carbonitrilo (0,250 g, 0,576 mmol) en etanol (4,0 mL) y la mezcla resultante se calentó a 95 ^oC durante 6 h. En este tiempo, HCl *conc.* se añadió para ajustar el pH a ~ 3. El solvente se eliminó y el residuo se usó en la etapa siguiente sin ulterior purificación. LCMS calculada para $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 453,1; exp.: 453,2.

Etapa 3. 4–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilpicolinamida bis(2,2,2–trifluoroacetato)

2,0 M Dimetilamina en THF (2,0 mL, 4,0 mmol) se añadió a una solución

de 4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}piridin–2–carboxílico (250 mg, 0,552 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (370 mg, 0,83 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (4 mL) a 0 °C seguido de adición de trietilamina (0,23 mL, 1,6 mmol). La reacción se agitó durante 1 h. La mezcla cruda se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de ácido trifluoroacético, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de una sal de bis–TFA. El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 480,2; exp.: 480,2. ^{1}H RMN (DMSO–d_6, 500 MHz) δ 8,67 (br s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,41 (m, 2 H), 6,32 (q, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 3,00 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 2,03 (s, 3 H), 1,80 (d, 3 H) ppm.

Ejemplo 203. 2–(4–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–1*H*–pirazol–1–il)acetamida



Etapa 1. [*4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1H–pirazol–1–il]acetato de ter–butilo*

1,0 M *Ter*–butóxido de potasio en THF (2,4 mL, 2,4 mmol) se añadió a una solución de 4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1*H*–pirazol (0,39 g, 2,0 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (6,0 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Después de enfriar hasta 0 °C, a la mezcla se añadió bromoacetato de t–butilo (0,5 mL, 3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ *sat.,* agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto (0,5 g, 81%) se purificó por cromatografía eluyendo con hexanos/EtOAc (máx. EtOAc 30%). LCMS calculada para $C_{15}H_{26}BN_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 309,2; exp.: 309,1

Etapa 2. (4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–

cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–1H–pirazol–1–il)acetato de ter–butilo

Una mezcla de 1–[1–(3–bromo–5–cloro–2–etoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (70 mg, 0,16 mmol) (primer pico del Ejemplo 195, etapa 4), [4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1H–pirazol–1–il]acetato de ter–butilo (65 mg, 0,21 mmol), carbonato de sodio (30. mg, 0,28 mmol) y [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (23 mg, 0,028 mmol) en acetonitrilo (3 mL) /agua (0,7 mL) se desgasificó con N_2 y luego se agitó a 95 ºC durante 2 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con $NaHCO_3$ sat., agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto (65 mg, 78%) se purificó por cromatografía eluyendo con CH_2Cl_2/MeOH (máx. MeOH 5%). LCMS calculada para $C_{26}H_{33}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 526,2; exp.: 526,3.

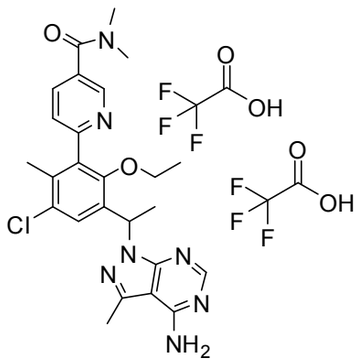
*Etapa 3. Ácido (4–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–1H–pirazol–1–il)*acético, *bis trifluoroacetato*

Ácido trifluoroacético (0,5 mL) se añadió a una solución de (4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–1H–pirazol–1–il)acetato de *ter*–butilo (0,065 g, 0,12 mmol) en cloruro de metileno (0,5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El solvente se eliminó para proporcionar el producto crudo que se usó en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_{22}H_{25}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 470,2; exp.: 470,1

*Etapa 4. 2–(4–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–1H–pirazol–1–il)*acetamida

Carbonato de amonio (20 mg, 0,21 mmol) se añadió a una solución de ácido (4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–1*H*–pirazol–1–il)acético bis trifluoroacetato (10 mg, 0,021 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (10 mg, 0,03 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,7 mL) a temperatura ambiente seguido de trietilamina (8,8 µL, 0,064 mmol). La reacción se agitó durante 1 h. El crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado (2,5 mg, 25%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{22}H_{26}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 469,2; exp.: 469,2.

Ejemplo 208. 6–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilnicotinamida bis(trifluoroacetato)



Etapa 1. 1–{1–[5–Cloro–2–etoxi–4–metil–3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

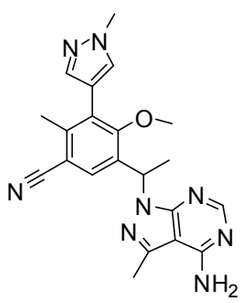
1–[1–(3–Bromo–5–cloro–2–etoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (0,050 g, 0,12 mmol, pico 1 del Ejemplo 195, etapa 4) se combinó en un vial de microondas con acetato de potasio (0,035 g, 0,35 mmol) y 4,4,5,5,4',4',5',5'–octametil–[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (0,060 g, 0,24 mmol) en dimetilsulfóxido (0,44 mL) a temperatura ambiente. Esto se desgasificó con nitrógeno y luego [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]–dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (0,01 g, 0,01 mmol) se añadió. La reacción se calentó en un baño de aceite hasta 105 ^{o}C durante la noche. Esto se dejó enfriar, luego se extrajo en acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto (15 mg, 20%) se purificó por cromatografía eluyendo con CH_2Cl_2/MeOH (máx. MeOH 10%). LCMS calculada para $C_{23}H_{32}BClN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 472,2; exp.: 472,3.

*Etapa 2. 6–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–N,N–*dimetilnicotinamida *bis(trifluoroacetato)*

Una mezcla de 1–{1–[5–cloro–2–etoxi–4–metil–3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (15 mg, 0,032 mmol), 6–cloro–*N,N*–dimetilnicotinamida (12 mg, 0,064 mmol), carbonato de sodio (9,0 mg, 0,085 mmol) y [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]–dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (6,9 mg, 0,0085 mmol) en acetonitrilo (0,9 mL) /agua (0,2 mL) se desgasificó con N_2 y luego se agitó a 95 ºC durante la noche. El crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge

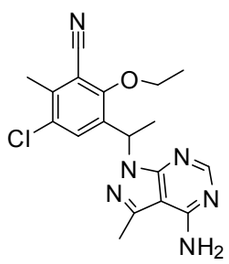
C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de ácido trifluoroacético, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de TFA (2 mg, 9%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{25}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 494,2; exp.: 494,2.

Ejemplo 209. 5–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–4–metoxi–2–metil–3–(1–metil–1*H*–pirazol–4–il)benzonitrilo



El catalizador preformado (0,05 mL, del Ejemplo 40) se añadió a una mezcla 1–{1–[5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–(1–metil–1*H*–pirazol–4–il)fenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (7,7 mg, 0,019 mmol), zinc (0,54 mg, 0,0082 mmol) y cianuro de zinc (2,2 mg, 0,019 mmol) en *N,N*–dimetilacetamida (0,3 mL). La mezcla se desgasificó con nitrógeno 3 veces. La reacción se calentó a 120 °C durante 1,5 h. El crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado (2,1 mg, 27%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{21}H_{23}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 403,2; exp.: 403,2.

Ejemplo 211. 3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilbenzonitrilo

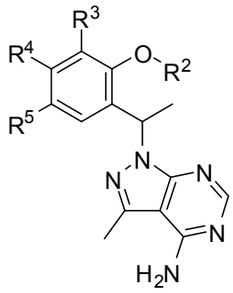


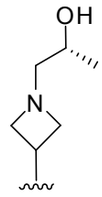
N,N,N′,N′–Tetrametiletilendiamina (10 µL, 0,07 mmol), cianuro de zinc (3 mg, 0,03 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,9 mg, 0,001 mmol) y (9,9–dimetil–9*H*–xanten–4,5–diil)bis(difenilfosfina) (2 mg, 0,003 mmol) se

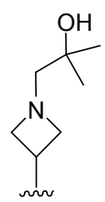
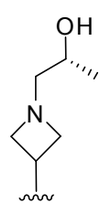
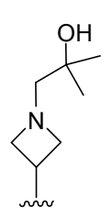
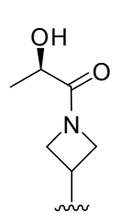
añadió sucesivamente a una solución de 1–[1–(3–bromo–5–cloro–2–etoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (14 mg, 0,033 mmol, pico 1 del Ejemplo 195, etapa 4) en *N,N*–dimetilformamida (0,5 mL) en un tubo de microondas. El tubo se selló y se desgasificó y se rellenó con N_2 tres veces y luego se calentó a 160 ºC bajo irradiación de microondas durante 400 segundos. La mezcla se enfrió, se filtró y el filtrado crudo se purificó usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado (2,4 mg, 20%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{18}H_{20}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 371,1; exp.: 371,2.

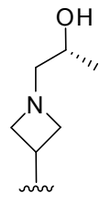
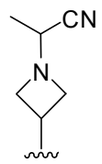
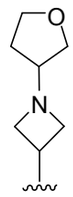
Los procedimientos experimentales para los compuestos de los Ejemplos 69, 70, 75, 78, 97, 98, 100, 103, 106, 107, 109, 111, 112, 114, 116, 119, 120, 122–124, 132, 135, 142–148, 151, 153–155, 157, 160, 162, 168–173, 175–178, 180, 185–187, 193, 196–199, 201, 202, 204–207 y 210 se resumen en las Tablas 1 y 2.

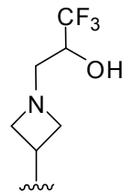
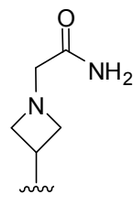
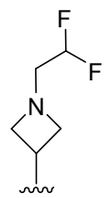
Tabla 1

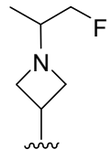
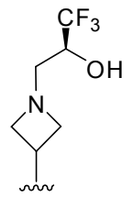
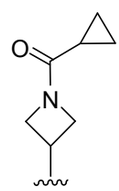


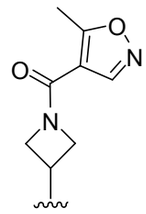
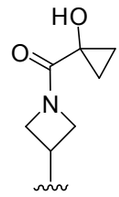
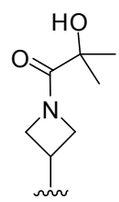
Ej. N.º	**Nombre**	**R^2**	**R^4**	**R^5**	**R^3**	**Sal**	**Proc [1]**
69	(2R)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–eiloro–6–fluoro–2–metoxifenil}azetidin–1–il)propan–2–ol[2]	Me	F	Cl			68

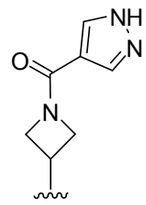
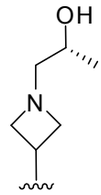
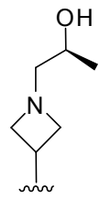
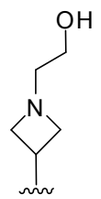
Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^3	Sal	Proc [1]
70	1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–fluoro–2–metoxifenil}azetidin–1–il)–2–metilpropan–2–ol[2]	Me	F	Cl			68
97	(2R)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)propan–2–ol[2]	Et	Me	Cl		22 TFA	96
98	1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–2–metilpropan–2–ol[3]	Et	Me	Cl		2 TFA	96
100	(2R)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–1–oxopropan–2–ol[2]	Et	Me	Cl		TFA	99

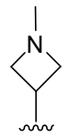
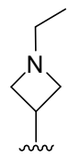
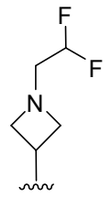
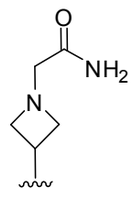
Ej. N.º	**Nombre**	**R^2**	**R^4**	**R^5**	**R^3**	**Sal**	**Proc [1]**
103	(2R)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)propan–2–ol[5]	Me	Me	Cl			102
106	2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)propanonitrilo[4]	Me	Me	Cl			105
107	1–(1–{5–Cloro–2–metoxi–4–metil–3–[1–(tetrahidrofuran–3–il)azetidin–3–il]fenil}etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina[4]	Me	Me	Cl			1

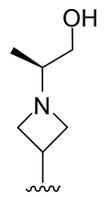
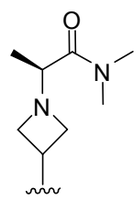
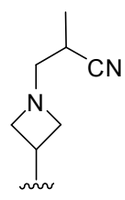
Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^3	Sal	Proc [1]
109	3–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–1,1,1–trifluoropropan–2–ol[4]	Me	Me	Cl			102
111	2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)acetamida[3]	Me	Me	Cl			105
112	1–(1–{5–Cloro–3–[1–(2,2–difluoroetil)azetidin–3–il]–2–metoxi–4–metilfenil}etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina[3]	Me	Me	Cl			105

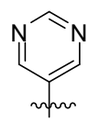
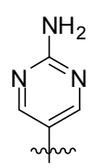
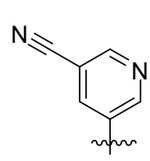
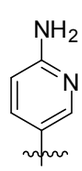
Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^3	Sal	Proc [1]
114	1–(1–{5–Cloro–3–[1–(2–fluoro–1–metiletil)azetidin–3–il]–2–metoxi–4–metilfenil}etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina[4]	Me	Me	Cl			1
116	(2S)–3–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–1,1,1–trifluoropropan–2–ol[5]	Me	Me	Cl			115
119	1–(1–{5–Cloro–3–[1–(ciclopropilcarbonil)azetidin–3–il]–2–metoxi–4–metilfenil}etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina[3]	Me	Me	Cl		TFA	117

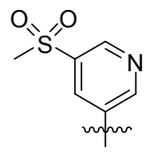
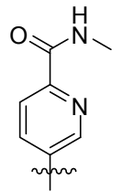
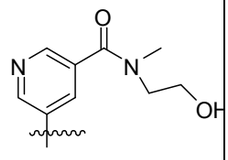
Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^3	Sal	Proc [1]
120	1–[1–(5–Cloro–2–metoxi–4–metil–3–{1–[(5–metilisoxazol–4–il)carbonil]azetidin–3–il}fenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina[3]	Me	Me	Cl		TFA	117
122	1–[(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)carbonil]ciclopropanol[3]	Me	Me	Cl		TFA	121
123	1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–2–metil–1–oxopropan–2–ol[3]	Me	Me	Cl		TFA	121

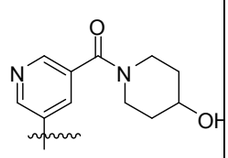
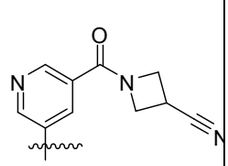
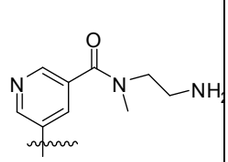
Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^3	Sal	Proc [1]
124	1–(1–{5–Cloro–2–metoxi–4–metil–3–[1–(1H–pirazol–4–ilcarbonil)azetidin–3–il]fenil}etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina[3]	Me	Me	Cl		TFA	121
142	(2R)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}azetidin–1–il)propan–2–ol[4]	Et	F	Cl			140
143	(2S)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}azetidin–1–il)propan–2–ol[4]	Et	F	Cl			140
144	2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}azetidin–1–il)etanol[2]	Et	F	Cl			139

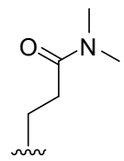
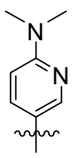
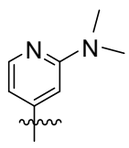
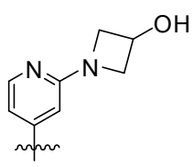
Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^3	Sal	Proc [1]
145	1–{1–[5–Cloro–2–etoxi–4–fluoro–3–(1–metilazetidin–3–il)fenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina[2]	Et	F	Cl			139
146	1–{1–[5–Cloro–2–etoxi–3–(1–etilazetidin–3–il)–4–fluorofenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina[2]	Et	F	Cl			139
147	1–(1–{5–Cloro–3–[1–(2,2–difluoroetil)azetidin–3–il]–2–etoxi–4–fluorofenil}etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina[2]	Et	F	Cl			141
148	2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}azetidin–1–il)acetamida[2]	Et	F	Cl			141

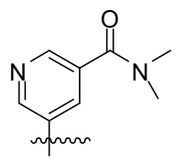
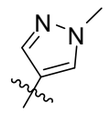
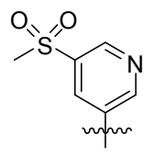
Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^3	Sal	Proc [1]
157	(2S)–2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)propan–1–ol[5]	Me	Me	Cl			156
160	(2S)–2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–N,N–dimetilpropanamida[5]	Me	Me	Cl			159
162	3–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–2–metilpropanonitrilo[4]	Me	Me	Cl			161

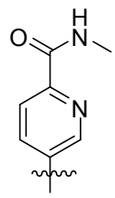
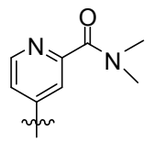
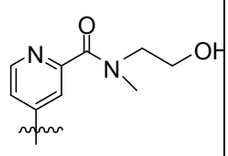
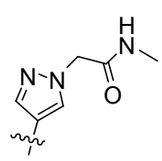
Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^3	Sal	Proc [1]
168	1–(1–(5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–(pirimidin–5–il)fenil)etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina[3]	Me	Me	Cl		2TFA	167
169	1–(1–(3–(2–aminopirimidin–5–il)–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina[3]	Me	Me	Cl			167
170	5–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)nicotinonitrilo[3]	Me	Me	Cl		2TFA	167
171	1–(1–(3–(6–aminopiridin–3–il)–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina[3]	Me	Me	Cl			167

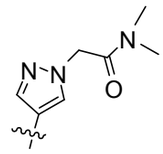
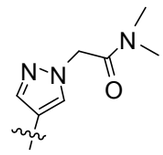
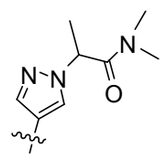
Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^3	Sal	Proc [1]
172	1–(1–(5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–(5–(metilsulfonil)piridin–3–il)fenil)etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina[3]	Me	Me	Cl			167
173	5–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–N–metilpicolinamida[3]	Me	Me	Cl			167
175	5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–N–(2–hidroxietil)–N–metilnicotinamida[3]	Me	Me	Cl		2TFA	174

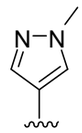
Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^3	Sal	Proc [1]
176	1–[(5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}piridin–3–il)carbonil]piperidin–4–ol[3]	Me	Me	Cl		2TFA	174
177	1–[(5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}piridin–3–il)carbonil]azetidin–3–carbonitrilo[3]	Me	Me	Cl		2TFA	174
178	5–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–N–(2–aminoetil)–N–metilnicotinamida[3]	Me	Me	Cl		3TFA	174

Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^3	Sal	Proc [1]
180	3–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilpropanamida[3]	Me	Me	Cl		TFA	179
185	1–(1–(5–cloro–3–(6–(dimetilamino)piridin–3–il)–2–metoxi–4–metilfenil)etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina[3]	Me	Me	Cl		2TFA	184
186	1–(1–(5–cloro–3–(2–(dimetilamino)piridin–4–il)–2–metoxi–4–metilfenil)etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina[3]	Me	Me	Cl			184
187	1–(4–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)piridin–2–il)azetidin–3–ol[3]	Me	Me	Cl			184

Ej. N.º	**Nombre**	**R^2**	**R^4**	**R^5**	**R^3**	**Sal**	**Proc [1]**
193	1–{1–[5–Cloro–3–(ciclopropilmetil)–2–metoxi–4–metilfenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina[3]	Me	Me	Cl			192
196	5–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilnicotinamida[3]	Et	Me	Cl			195
197	1–(1–(5–cloro–2–etoxi–4–metil–3–(1–metil–1H–pirazol–4–il)fenil)etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina[3]	Et	Me	Cl			195
198	1–(1–(5–cloro–2–etoxi–4–metil–3–(5–(metilsulfonil)piridin–3–il)fenil)etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina[3]	Et	Me	Cl			195

Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^3	Sal	Proc [1]
199	5–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–N–metilpicolinamida[3]	Et	Me	Cl			195
201	4–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilpicolinamida[3]	Et	Me	Cl			200
202	4–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–N–(2–hidroxietil)–N–metilpicolinamida[3]	Et	Me	Cl			200
204	2–(4–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–1H–pirazol–1–il)–N–metilacetamida[3]	Et	Me	Cl			203

Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^3	Sal	Proc [1]
205	2–(4–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–1H–pirazol–1–il)–N,N–dimetilacetamida[3]	Et	Me	Cl			203
206	2–(4–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–1H–pirazol–1–il)–N,N–dimetilacetamida[3]	Me	Me	Cl			203
207	2–(4–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–1H–pirazol–1–il)–N,N–dimetilpropanamida[4]	Me	Me	Cl			203

Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^3	Sal	Proc [1]
210	5–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–4–etoxi–2–metil–3–(1–metil–1H–pirazol–4–il)benzonitrilo[3]	Et	Me	CN			209

[1]Sintetizado de acuerdo con el procedimiento experimental del compuesto enumerado;

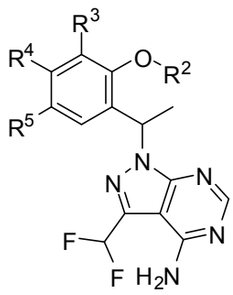
[2]Compuesto aislado como una mezcla racémica;

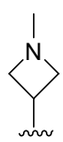
[3]Compuesto aislado como un enantiómero individual;

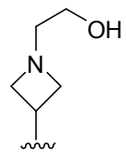
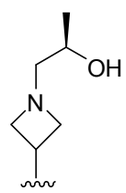
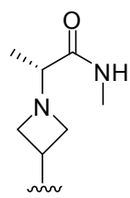
[4]Compuesto aislado como una mezcla de diastereómeros;

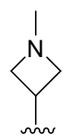
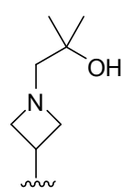
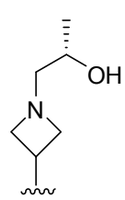
[5]Compuesto aislado como un diastereómero simple.

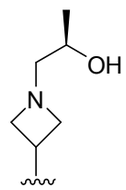
Tabla 2



Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^3	Sal	Proc [1]
75	1–{1–[5–Cloro–4–fluoro–2–metoxi–3–(1–metilazetidin–3–il)fenil]etil}–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina[2]	Me	F	Cl			73

Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^3	Sal	Proc [1]
78	5–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–2–fluoro–3–[1–(2–hidroxietil)azetidin–3–il]–4–metoxibenzonitrilo[2]	Me	F	CN			77
132	5–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–3–{1–[(2R)–2–hidroxipropil]azetidin–3–il}–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo[4]	Me	Me	CN			131
135	(2R)–2–[3–(3–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–ciano–2–metoxi–6–metilfenil)azetidin–1–il]–N–metilpropanamida[4]	Me	Me	CN			134

Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^3	Sal	Proc [1]
151	1–{1–[5–Cloro–2–etoxi–4–fluoro–3–(1–metilazetidin–3–il)fenil]etil}–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina[2]	Et	F	Cl			150
153	1–[3–(3–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)azetidin–1–il]–2–metilpropan–2–ol[2]	Et	F	Cl			140
154	(2S)–1–[3–(3–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)azetidin–1–il]propan–2–ol[4]	Et	F	Cl			140

Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^3	Sal	Proc [1]
155	(2R)–1–[3–(3–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)azetidin–1–il]propan–2–ol[4]	Et	F	Cl			140

[1]Sintetizado de acuerdo con el procedimiento experimental de los compuestos enumerados;

[2]Compuesto aislado como una mezcla racémica;

[4]Compuesto aislado como una mezcla de diastereómeros.

Datos analíticos

Datos de ^{1}H RMN (espectrómetro Varian Inova 500, un espectrómetro Mercury 400 o un espectrómetro Varian (o Mercury) 300) y datos de espectros de masa LCMS (MS) para los compuestos de los Ejemplos 69, 70, 75, 78, 97, 98, 100, 102–138, 142–148, 151, 153–155, 157, 160, 162, 168–173, 175–178, 180, 185–187, 193, 196–199, 201, 202, 204–207 y 210 se proporcionan a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3

Ej. N.º	MS $[M+H]^+$	Solvente	MHz	Espectros ^{1}H RMN
69	449,1	–	–	–
70	463,2	–	–	–
75	441,1	–	–	–
78	462,2	–	–	–
97	459,1	–	–	–
98	473,2	–	–	–
100	473,1	–	–	–
	445,2	–	–	–

102				
103	445,3	$CDCl_3$	300	δ 8,29 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,37 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,18 – 3,66 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,27 – 3,02 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,53 – 2,21 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,93 – 1,60 (m, 4H), 1,12 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).
104	431,3	–	–	–
105	426,0	$CDCl_3$	400	δ 8,28 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,05 – 3,78 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,53 – 3,38 (m, 3H), 3,25 (dd, *J* = 8,6, 6,0 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,83 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).
106	440,2	$CDCl_3$	400	δ 8,29 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,37 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,08 – 3,76 (m, 3H), 3,67 – 3,47 (m, 4H), 3,40 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,20 (dd, *J* = 8,0, 4,2 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,13 (d, *J* = 4,1 Hz, 3H), 1,83 (dd, *J* = 7,1, 1,1 Hz, 3H), 1,35 (dd, *J* = 7,1, 2,1 Hz, 3H).
107	457,1	$CDCl_3$	300	δ 8,29 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,37 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,13 – 3,70 (m, 6H), 3,70 – 3,43 (m, 6H), 3,20 – 2,99 (m, 1H), 2,99 – 2,77 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,12 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,83 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).
108	469,1	$CDCl_3$	300	δ 8,28 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,15 (q, *J* = 8,2, 6,9 Hz, 2H), 4,05 – 3,88 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,40 – 3,27 (m, 1H), 3,15 (dd, *J* = 9,3, 6,5 Hz, 1H), 2,95 (q, *J* = 9,5 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,84 (dd, *J* = 7,0, 3,4 Hz, 3H).
109	440,2	$CDCl_3$	400	δ 8,28 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,17 – 3,99 (m,

				2H), 3,98 – 3,79 (m, 2H), 3,58 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H), 3,39 – 3,24 (m, 1H), 3,24 – 3,11 (m, 1H), 2,74 (dd, *J* = 12,7, 7,9 Hz, 1H), 2,65 (s, 5H), 2,10 (s, 3H), 1,83 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).
110	472,2	–	–	–
111	444,1	–	–	–
112	454,1	–	–	–
113	499,1	$CDCl_3$	300	δ 8,29 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,07 (m, 3H), 3,98 – 3,77 (m, 2H), 3,58 (d, *J* = 3,6 Hz, 3H), 3,45 – 3,26 (m, 1H), 3,25 – 3,08 (m, 1H), 2,85 – 2,53 (m, 5H), 2,11 (s, 3H), 1,83 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).
114	447,2	$CDCl_3$	300	δ 8,28 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,35 (dd, *J* = 5,2, 2,3 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 4,9, 2,8 Hz, 1H), 4,12 – 3,95 (m, 2H), 3,88 (dt, *J* = 15,5, 7,9 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,28 – 3,10 (m, 1H), 3,10 – 2,93 (m, 1H), 2,75 – 2,54 (m, 3H), 2,20 – 2,01 (m, 3H), 1,94 – 1,69 (m, 5H), 0,97 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H).
115	499,1	$CDCl_3$	400	δ 8,28 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,37 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,19 – 4,00 (m, 2H), 3,90 (dd, *J* = 9,7, 5,4 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,44 – 3,34 (m, 1H), 3,13 (dd, *J* = 9,3, 6,7 Hz, 1H), 2,74 (dd, *J* = 12,8, 7,7 Hz, 1H), 2,65 (s, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,83 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).
116	454,1	DMSO $-d_6$	400	δ 8,04 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,13 (dt, *J* = 19,6, 6,8 Hz, 1H), 3,97 – 3,71 (m, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,28 (s, 1H), 2,91 (dt, *J* = 29,4, 7,6 Hz, 1H), 2,43 (m, 6H), 2,36 (dd, *J* = 12,3, 8,0 Hz, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

117	495,2	DMSO $-d_6$	400	δ 8,13 (d, *J* = 18,4 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,22 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,61 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,33 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).
118	459,2	–	–	–
119	455,1	–	–	–
120	496,1	–	–	–
121	459,2	–	–	–
122	471,0	–	–	–
123	473,0	–	–	–
124	481,0	–	–	–
125	492,1	–	–	–
126	478,1	–	–	–
127	465,2	$CDCl_3$	300	δ 8,40 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,48 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,16 – 3,95 (m, 2H), 3,94 – 3,75 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,18 – 3,02 (m, 1H), 3,00 – 2,83 (m, 1H), 2,31 – 2,18 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,84 (d, *J* = 7,1 Hz, 4H), 0,97 (dd, *J* = 6,2, 3,1 Hz, 6H).
128	456,2	–	–	–
129	496,1	–	–	–
130	458,2	$CDCl_3$	300	δ 8,39 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,49 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,16 – 3,97 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,56 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,14 (dd, *J* = 9,5, 6,9 Hz, 1H), 2,97 (dd, *J* = 9,3, 6,4 Hz, 1H), 2,61 – 2,49 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,84 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,69 (br s, 1H), 1,48 – 1,34 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H).
131	472,2	–	–	δ 8,39 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,15 – 3,96 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 3,29 – 2,89 (m, 2H), 2,49 – 2,34 (m, 1H), 2,31

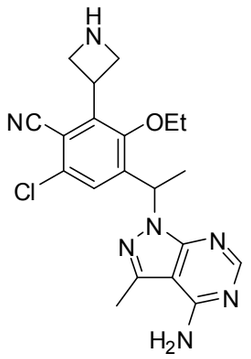
				(s, 4H), 1,85 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,25 (s, 2H), 1,12 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).
132	472,2	–	–	–
133	486,2	$CDCl_3$	300	δ 8,39 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,49 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,10 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,37 – 3,21 (m, 1H), 3,20 – 3,04 (m, 1H), 2,37 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,85 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,70 (br s, 1H), 1,15 (s, 6H).
134	499,1	–	–	–
135	499,1	$CDCl_3$	400	δ 8,38 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,54 – 6,38 (m, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,04 – 3,86 (m, 2H), 3,86 – 3,70 (m, 1H), 3,64 (d, *J* = 11,0 Hz, 3H), 3,27 – 2,87 (m, 2H), 2,84 (dd, *J* = 4,9, 3,8 Hz, 3H), 2,81 – 2,70 (m, 1H), 2,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 3H), 1,84 (dd, *J* = 7,1, 3,8 Hz, 4H), 1,17 (dd, *J* = 6,8, 5,8 Hz, 3H).
136	478,1	–	–	–
137	472,2	–	–	–
138	456,2	$CDCl_3$	400	δ 8,39 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,49 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,63 – 4,38 (m, 2H), 4,37 – 4,03 (m, 2H), 3,74 (d, *J* = 21,2 Hz, 3H), 2,43 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 1,91 (d, *J* = 3,6 Hz, 4H), 1,85 (d, *J* = 7,0 Hz, 4H).
142	463,1	–	–	–
143	463,2	–	–	–
144	449,1	–	–	–
145	419,1	DMSO –d_6	300	δ 8,10 (s, 1 H), 7,44 (d 1 H), 7,28 (bs, 2 H), 6,20 (m, 1 H), 3,77 (m, 5 H), 2,95 (m, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 1,67(d, 3 H), 1,30 (t, 3 H) ppm.
146	433,1	DMSO –d_6	300	δ 8,10 (s, 1 H), 7,44 (d 1 H), 7,31 (bs, 2 H), 6,21 (m, 1 H), 3,80–3,63 (m, 5 H),

				2,85 (m, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,33 (m, 2 H), 1,67(d, 3 H), 1,31 (t, 3 H), 0,85 (t, 3 H) ppm.
147	469,1	–	–	-
148	462,2	–	–	-
151	455,1	–	–	-
153	513,2	–	–	-
154	499,1	DMSO –d_6	300	δ□ 8,24 (s, 1H), 7,37 (m 2H), 6,28 (m, 1H), 4,27 (br s, 1H), 3,72 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 2,99–2,87 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,68 (d, 3H), 1,20 (t, 3H), 0,93 (d, 3H) ppm.
155	499,2	–	–	-
157	445,1	–	–	-
160	486,2	DMSO –d_6	300	δ□ 8,09 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,18 (m, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,0–2,9 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,67 (d, 3H), 0,98 (d, 3H) ppm.
162	454,1	–	–	–
168	410,2	–	–	–
169	425,1	–	–	–
170	434,2	–	–	–
171	424,2	–	–	–
172	487,3	–	–	–
173	466,2	–	–	–
175	510,2	–	–	–
	536,3	–	–	–

176				
177	517,2	–	–	–
178	509,2	–	–	–
180	431,0	–	–	–
185	452,1	–	–	–
186	452,2	–	–	–
187	480,2	–	–	–
193	386,2	–	–	–
196	494,2	–	–	–
197	426,2	–	–	–
198	501,2	–	–	–
199	480,1	–	–	–
201	494,2	–	–	–
202	524,2	–	–	–
204	483,2	–	–	–
205	497,2	–	–	–
206	483,1	–	–	–
207	497,2	–	–	–
	417,3	–	–	–

210				

Ejemplo 212. 4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–6–cloro–3–etoxibenzonitrilo



*Etapa 1. 1–(5–Cloro–2–etoxi–4–fluoro–3–*yodofenil*)etanona*

El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13, etapa 3 para formar un intermediario racémico, usando yodoetano en lugar de yodometano como el material de partida con un rendimiento del 90%. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,94 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,48 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LCMS para $C_{10}H_{10}ClFIO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 342,9, 344,9; exp.: 342,9, 344,8.

*Etapa 2. 4–Acetil–6–cloro–3–etoxi–2–*yodobenzonitrilo

Una solución de 1–(5–cloro–2–etoxi–4–fluoro–3–yodofenil)etanona (7,3 g, 21 mmol) en *N*,*N*–dimetilformamida (80 mL) se trató con cianuro de potasio (2,1 g, 32 mmol) y se agitó a 40 ºC durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se vertió en solución de bicarbonato de sodio saturada/agua (1:1). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar un aceite marrón crudo. El crudo material se purificó por cromatografía flash en columna usando acetato de etilo en hexanos (0% – 30%) para dar el producto deseado (6,1 g, 81%) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 (s, 1H), 3,93 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,47 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LCMS para $C_{11}H_{10}ClINO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 349,9; exp.: 349,9.

Etapa 3. 3–(3–acetil–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

Zinc (4,60 g, 70,3 mmol) y Celite secado en horno (870 mg) se añadió a un recipiente y el recipiente se calentó con una pistola térmica mientras se calentaba a alto vacío durante 5 min y luego se rellenó con nitrógeno. *N*,*N*–Dimetilacetamida (57 mL) se añadió, seguido de 1,2–dibromoetano (430 µL, 5,0 mmol) y la mezcla se calentó a 70 ^{o}C durante 10 min y, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con clorotrimetilsilano (630 µL, 5,0 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con una solución de 3–yodoazetidin–1–carboxilato de *ter*–butilo (18 g, 62 mmol) en *N*,*N*–dimetilacetamida (28 mL) gota a gota (la temperatura interna se mantuvo a menos de 40 ^{o}C con un baño de agua) y se calentó a 40 ^{o}C durante 2 h. El reactivo de zinc–yiodo (transferido por medio de una cánula) se filtró a través de un filtro de plástico (que se selló apropiadamente para evitar la exposición atmosférica) directamente en un recipiente seco y limpio que se inundó con nitrógeno. La mezcla de reacción se trató con tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (720 mg, 0,79 mmol) y tri–(2–furil)fosfina (370 mg, 1,6 mmol) y se desgasificó con nitrógeno durante algunos minutos. La mezcla de reacción se trató con una solución de 4–acetil–6–cloro–3–etoxi–2–yodobenzonitrilo (14 g, 41 mmol) en *N*,*N*–dimetilacetamida (130 mL) (desgasificado con nitrógeno) rápidamente y se calentó a 70 ^{o}C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (4 x 500 mL) y salmuera (1 x 500 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en un aceite oscuro crudo. El crudo material se purificó por cromatografía flash en columna usando acetato de etilo en hexanos (5% – 45%) para dar el producto deseado (14 g, 88%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 (s, 1H), 4,42 – 4,20 (m, 5H), 3,80 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,37 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LCMS para $C_{15}H_{16}ClN_2O_4$ ([M–(*t*–Bu)+H]+H)$^{+}$: m/z = 323,1; exp.: 323,0.

Etapa 4. 3–[3–cloro–2–ciano–6–etoxi–5–(1–hidroxietil)fenil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una solución de (3a*S*)–1–metil–3,3–difeniltetrahidro–3*H*–pirrolo[1,2–*c*][1,3,2]oxazaborol (9,7 g, 35 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se trató con 1,0 M de complejo de borano–THF en tetrahirofurano (42 mL, 42 mmol) y se agitó a 20 ºC durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta –30 ºC y se trató con una solución de 3–(3–acetil–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil)azetidin–1–

carboxilato de *ter*–butilo (13 g, 35 mmol) en tetrahidrofurano (110 mL) lentamente. El recipiente que contenía el material de partida cetona se enjuagó con tetrahidrofurano adicional (20 mL) y se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó hasta 0 ºC durante un período de 30 min y se agitó a 0 ºC durante 15 min. La mezcla de reacción se neutralizó con agua a 0 ºC, se vertió en solución de bicarbonato de sodio saturada, y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un aceite oscuro crudo. El crudo material se purificó por cromatografía flash en columna usando acetato de etilo en hexanos (0% – 70%) para dar el producto deseado (10,4 g, 78%) en forma de una espuma amarilla como una mezcla 98:2 de enantiómeros (Tiempos de retención = 7,73 min y 9,41 min; columna ChiralPak AD–H, 4,6 x 150 mm, 5 micrones de tamaño de partícula, eluyendo con 5% de etanol en hexanos a 1 ml/min). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (s, 1H), 5,15 – 5,07 (m, 1H), 4,41 – 4,17 (m, 5H), 3,74 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,12 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 1,49 – 1,37 (m, 15H). LCMS para $C_{15}H_{18}ClN_2O_4$ ([M–(*t*–Bu)+H]+H)$^+$: m/z = 325,1; exp.: 325,1.

Etapa 5. 3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

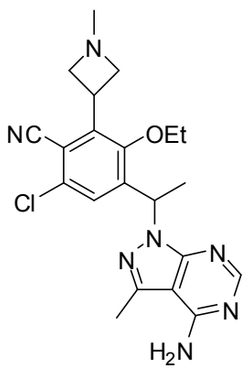
Una solución de 3–[3–cloro–2–ciano–6–etoxi–5–(1–hidroxietil)fenil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (98:2 mezcla de enantiómeros de la etapa 4) (10 g, 27 mmol) en cloruro de metileno (260 mL) a 0 ºC se trató con trietilamina (11 mL, 82 mmol) seguido de anhídrido metansulfónico (7,1 g, 41 mmol) y se agitó a 0 ºC durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el mesilato crudo que se usó sin ulterior purificación. Una solución del intermediario de mesilato crudo en *N*,*N*–dimetilformamida (140 mL) se trató con carbonato de cesio (13 g, 41 mmol) y 3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (4,7 g, 31 mmol) y se calentó a 60 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un aceite crudo. El crudo material se purificó por cromatografía flash en columna (100% de diclorometano a 70% de acetonitrilo

que contenía 3% de metanol/30% de diclorometano) para dar el producto deseado (8,7 g, 62% para 2 etapas) en forma de una espuma amarilla as a 95:5 mezcla de enantiómeros (RT = 4,29 min y 6,00 min; columna Phenomenex Lux Cellulose C–1, 4,6 x 150 mm, 5 micrones de tamaño de partícula, eluyendo con 15% de etanol en hexanos a 1 ml/min). Este material se separó por HPLC quiral (columna Phenomenex Lux Cellulose C–1, 21,2 x 250 mm, 5 micrones de tamaño de partícula, eluyendo con 15% de etanol en hexanos a 10 ml/min) para dar 7,0 g del material de pico 1 deseado (tiempo de retención de 8,20 min). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,32 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,48 (br s, 2H), 4,40 – 4,18 (m, 5H), 4,05 – 3,93 (m, 1H), 3,81 – 3,65 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,81 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,48 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H). LCMS para $C_{25}H_{31}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 512,2; exp.: 512,3.

Etapa 6. 4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–6–cloro–3–etoxibenzonitrilo

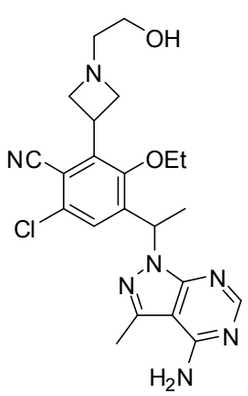
Una solución de 3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (enantiómero de pico 1 de la etapa 5) (2,2 g, 4,2 mmol) en cloruro de metileno (11 mL) se trató con ácido trifluoroacético (11 mL) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró en un aceite que se reconcentró en etanol (2x) para dar un residuo. Este material se disolvió en una cantidad mínima de metanol, se añadió gota a gota a una solución helada de bicarbonato de sodio saturada (100 ml), y se extrajo varias veces con 2:1 diclorometano/isopropanol para dar el producto deseado (1,8 g, cuantitativo) que se usó sin ulterior purificación. Una pequeña cantidad del producto deseado se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,37 – 4,26 (m, 1H), 3,91 – 3,61 (m, 6H), 2,54 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,32 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LCMS para $C_{20}H_{23}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 412,2; exp.: 412,1.

Ejemplo 213. 4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–(1–metilazetidin–3–il)benzonitrilo



Una solución de 4–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–6–cloro–3–etoxibenzonitrilo (intermediario quiral en Ejemplo 212, Etapa 6) (0,30 g, 0,73 mmol) en metanol (7,3 mL) se trató con formaldehído (37% en agua) (0,54 mL, 7,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se trató con cianoborhidruro de sodio (0,092 g, 1,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (0,16 g, 50%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,27 – 6,18 (m, 1H), 4,10 – 3,98 (m, 1H), 3,96 – 3,86 (m, 2H), 3,83 – 3,74 (m, 1H), 3,72 – 3,64 (m, 1H), 3,10 – 2,98 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,32 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H). LCMS para $C_{21}H_{25}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 426,2; exp.: 426,2.

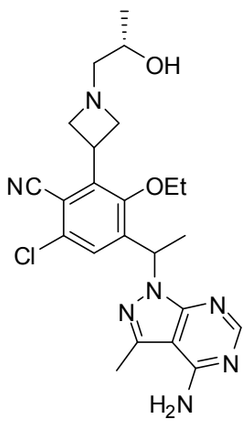
Ejemplo 219. 4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(2–hidroxietil)azetidin–3–il]benzonitrilo



Una solución de 4–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–6–cloro–3–etoxibenzonitrilo (300 mg, 0,74 mmol,

intermediario quiral del Ejemplo 212) en tetrahidrofurano (14 mL) se trató con trietilamina (260 µL, 1,8 mmol) seguido de 2–bromoetanol (63 µL, 0,89 mmol) gota a gota y se agitó a 60 ºC durante 6 h. La mezcla de reacción se trató con 2–bromoetanol adicional (26 µL, 0,37 mmol) y se agitó a 60 ºC durante otras 6 h. La mezcla de reacción se vertió en solución de bicarbonato de sodio saturada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (0,15 g, 44%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,19 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,36 – 6,25 (m, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,19 – 4,07 (m, 1H), 4,04 – 3,94 (m, 2H), 3,91 – 3,82 (m, 1H), 3,81 – 3,72 (m, 1H), 3,20 – 3,08 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,79 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,40 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H). LCMS para $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 456,2; exp.: 456,1.

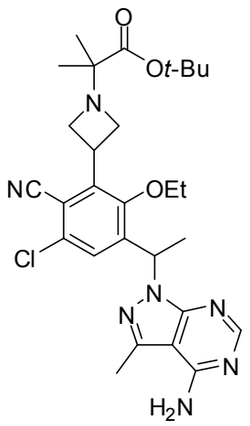
Ejemplo 220. 4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–{1–[(2*S*)–2–hidroxipropil]azetidin–3–il}benzonitrilo



Una solución de 4–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–6–cloro–3–etoxibenzonitrilo (50 mg, 0,12 mmol, intermediario quiral del Ejemplo 212) en etanol (1,7 mL) se trató con (*S*)–(–)–metiloxirano (21 µL, 0,30 mmol) y se calentó en el microondas a 125 ºC durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (27 mg, 47%). El producto se aisló en forma de un diastereómero simple. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,11 (s,

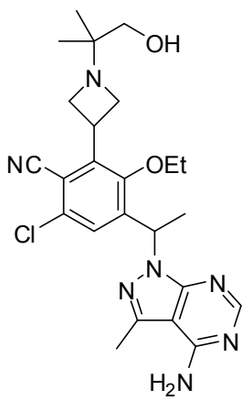
1H), 7,48 (s, 1H), 6,23 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,13 – 3,99 (m, 1H), 3,97 – 3,88 (m, 2H), 3,85 – 3,63 (m, 2H), 3,61 – 3,51 (m, 1H), 3,15 – 2,99 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,28 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). LCMS para $C_{23}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 470,2; exp.: 470,2.

Ejemplo 236. 2–(3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–1–il)–2–metilpropanoato de ter–butilo



Una solución de 4–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–6–cloro–3–etoxibenzonitrilo (0,38 g, 0,92 mmol, intermediario quiral del Ejemplo 212) en *N*,*N*–dimetilformamida (4. 6 mL) se trató con carbonato de potasio (0,51 g, 3,7 mmol) seguido de 2–bromo–2–metilpropanoato de ter–butilo (0,86 mL, 4,6 mmol) y se calentó a 60 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en un aceite crudo. El crudo material se purificó por cromatografía flash en columna usando metanol en diclorometano (0% – 10%) para dar el producto deseado (0,43 g, 83%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,10 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,22 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,12 – 3,97 (m, 1H), 3,88 – 3,70 (m, 4H), 3,62 – 3,48 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,70 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,17 (s, 9H), 1,05 (s, 6H). LCMS para $C_{28}H_{37}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 554,3; exp.: 554,3.

Ejemplo 237. 4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(2–hidroxi–1,1–dimetiletil)azetidin–3–il]benzonitrilo



*Etapa 1. Ácido 2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–1–il)–2–metil*propanoico *bis(trifluoroacetato)*

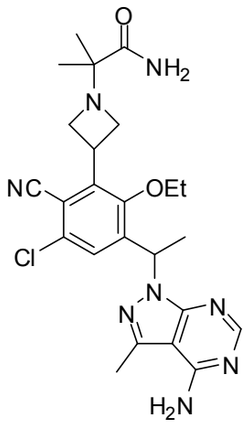
2–(3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–1–il)–2–metilpropanoato de ter–butilo (0,36 g, 0,65 mmol, intermediario quiral del Ejemplo 236) se disolvió en una solución premezclada de ácido trifluoroacético (3,2 mL)/agua (0,065 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y a 50 ºC durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y se reconcentró en acetonitrilo (2x) para dar el producto deseado en forma de una goma. Esta goma se trató con una pequeña cantidad de éter metil–ter–butílico qe se hizo rotar hasta formar un sólido. El éter metil–ter–butílico se decantó y el residuo se concentró para dar el producto deseado (0,51 g, 109%) que se usó sin ulterior purificación. LCMS para $C_{24}H_{29}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 498,2; exp.: 498,3.

Etapa 2. 4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(2–hidroxi–1,1–dimetiletil)azetidin–3–il]benzonitrilo

Una solución de ácido 2–(3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–1–il)–2–metilpropanoico bis(trifluoroacetato) (0,10 g, 0,16 mmol) en tetrahidrofurano (0,9 mL) se enfrió hasta –25 ºC, se trató con 4–metilmorfolina (0,072 mL, 0,65 mmol) y cloroformato de isobutilo (0,085 mL, 0,65 mmol) y se agitó a –15 ºC durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de filtro descartable en un recipiente de base redonda separada. Esta solución luego se enfrió hasta –20 ºC y una solución de tetrahidroborato de sodio (0,031 g, 0,82 mmol) en una cantidad mínima de agua se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a –15 ºC durante 30 min, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se concentró, se diluyó con

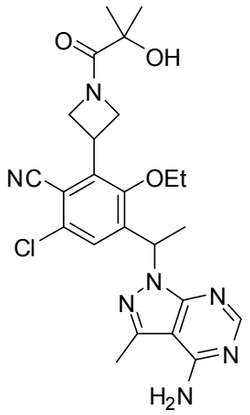
metanol, y se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado (3,5 mg, 4%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,23 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,44 – 4,35 (m, 1H), 4,04 – 3,88 (m, 1H), 3,86 – 3,73 (m, 1H), 3,72 – 3,57 (m, 3H), 3,12 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,31 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,80 (s, 6H). LCMS para $C_{24}H_{31}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 484,2; exp.: 484,2.

Ejemplo 239. 2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–1–il)–2–metilpropanamida



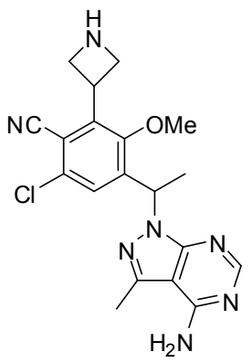
Una solución de ácido 2–(3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–1–il)–2–metilpropanoico bis(trifluoroacetato) (0,05 g, 0,069 mmol, intermediario quiral del Ejemplo 237, Etapa 1) y 2,0 M de amoníaco en etanol (0,17 mL, 0,34 mmol) en *N*,*N*–dimetilformamida (1 mL) se trató con trietilamina (0,048 mL, 0,35 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0,046 g, 0,10 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con algunas gotas de agua, se diluyó con metanol y se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (25 mg, 73%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,09 – 3,96 (m, 1H), 3,84 – 3,61 (m, 4H), 3,39 – 3,34 (m, 1H), 3,32 – 3,28 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,31 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,02 (s, 6H). LCMS para $C_{24}H_{30}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 497,2; exp.: 497,3.

Ejemplo 247. 4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)azetidin–3–il]benzonitrilo



Una solución de 4–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–6–cloro–3–etoxibenzonitrilo (0,04 g, 0,097 mmol, intermediario quiral del Ejemplo 212) y ácido propanoico, 2–hidroxi–2–metil– (0,012 g, 0,12 mmol) en *N*,*N*–dimetilformamida (0,54 mL) se trató con trietilamina (0,034 mL, 0,24 mmol) seguido de hexafluorofosfato de *O*–(benzotriazol–1–il)–*N*,*N*,*N*′,*N*′–tetrametiluronio (0,048 g, 0,13 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y acetonitrilo y se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de metanol/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (7 mg, 14%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,25 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,88 – 4,77 (m, 1H), 4,73 – 4,60 (m, 1H), 4,50 – 4,35 (m, 1H), 4,29 – 4,09 (m, 2H), 3,85 – 3,73 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,37 (t, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,22 (s, 3H). LCMS para $C_{24}H_{29}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 498,2; exp.: 498,2.

Ejemplo 261. 4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–6–cloro–3–metoxibenzonitrilo



Etapa 1. 4–Acetil–6–cloro–2–iodo–3–metoxibenzonitrilo

Una solución de 1–(5–cloro–4–fluoro–3–yiodo–2–metoxifenil)etanona (intermediario quiral del Ejemplo 13, Etapa 3) (18 g, 54 mmol) en *N*,*N*–dimetilformamida (200 mL) se trató con cianuro de potasio (5,2 g, 81 mmol) y se agitó a 40 ºC durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se vertió en solución de bicarbonato de sodio saturada/agua (1:1). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar un aceite marrón crudo. El crudo material se purificó por cromatografía flash en columna usando acetato de etilo en hexanos (0% – 30%) para dar el producto deseado (11 g, 61%) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). LCMS para $C_{10}H_8ClINO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 335,9; exp.: 335,9.

Etapa 2. 3–(3–acetil–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

Zinc (5,0 g, 77 mmol) y Celite secado en horno (520 mg) se añadió a un recipiente y el recipiente se calentó con una pistola térmica mientras se secaba a alto vacío durante 5 min y luego se rellenó con nitrógeno. *N*,*N*–dimetilacetamida (53 mL) se añadió, seguido de 1,2–dibromoetano (400 µL, 4,6 mmol) y la mezcla se calentó a 70 ^{o}C durante 15 min y, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con clorotrimetilsilano (580 µL, 4,6 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con una solución de 3–yodoazetidin–1–carboxilato de ter–butilo (16 g, 58 mmol) en *N*,*N*–dimetilacetamida (26 mL) gota a gota (temperatura interna se mantuvo a menos de 40 ^{o}C con un baño de agua) y se calentó a 40 ^{o}C durante 2 h. El reactivo de zinc–yodo (transferido por medio de una cánula) se filtró a través de un filtro de plástico (que se selló apropiadamente para evitar la exposición atmosférica) directamente en un

recipiente seco y limpio que se inundó con nitrógeno. La mezcla de reacción se trató con tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (670 mg, 0,73 mmol) y tri–(2–furil)fosfina (340 mg, 1,5 mmol) y se desgasificó con nitrógeno durante algunos minutos. La mezcla de reacción se trató con una solución de 4–acetil–6–cloro–2–iodo–3–metoxibenzonitrilo (13 g, 39 mmol) en *N*,*N*–dimetilacetamida (120 mL) (desgasificado con nitrógeno) rápidamente y se calentó a 70 ^{o}C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (4 x 500 mL) y salmuera (1 x 500 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en un aceite oscuro crudo. El crudo material se purificó por cromatografía flash en columna usando acetato de etilo en hexanos (5% – 40%) para dar el producto deseado (12 g, 85%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 7,79 (s, 1H), 4,39 – 4,29 (m, 1H), 4,28 – 4,11 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

Etapa 3. 3–[3–cloro–2–ciano–5–(1–hidroxietil)–6–metoxifenil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una solución de (3a*S*)–1–metil–3,3–difeniltetrahidro–3*H*–pirrolo[1,2–*c*][1,3,2]oxazaborol (4,3 g, 16 mmol) en tetrahidrofurano (46 mL) se trató con 1,0 M de complejo de borano–THF en tetrahirofurano (19 mL, 19 mmol) y se agitó a 20 ºC durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta –30 ºC y se trató con una solución de 3–(3–acetil–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (5,7 g, 16 mmol) en tetrahidrofurano (49 mL) lentamente. El recipiente que contenía el material de partida cetona se enjuagó con tetrahidrofurano adicional (9 mL) y se añadió a la mezcla de reacción. La temperatura de la reacción era de –20 ºC después de completar la adición. La mezcla de reacción se calentó hasta –5 ºC durante un período de 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó con agua a 0 ºC, se vertió en solución de bicarbonato de sodio saturada, y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un aceite oscuro crudo. El crudo material se purificó por cromatografía flash en columna usando acetato de etilo en hexanos (0% – 100%) para dar el producto deseado (5,5 g, 97%) en forma de una espuma beige como una mezcla de enantiómeros 97:3 (Tiempos de retención = 12,19 min y 13,18 min; columna Phenomenex Lux Cellulose C–2, 4,6 x 150 mm, 5 micrones de tamaño de partícula, eluyendo con 8% de etanol

en hexanos a 1 ml/min). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 7,62 (s, 1H), 5,48 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 5,00 – 4,90 (m, 1H), 4,43 – 4,31 (m, 1H), 4,30 – 4,10 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,29 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). LCMS para $C_{14}H_{16}ClN_2O_4$ ([M–(*t*–Bu)+H]+H)$^+$: m/z = 311,1; exp.: 311,1.

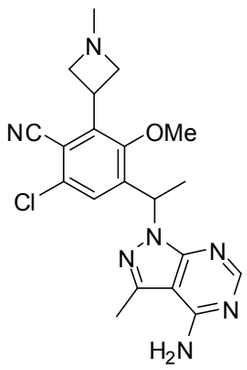
Etapa 4. 3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una solución de 3–[3–cloro–2–ciano–5–(1–hidroxietil)–6–metoxifenil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (8,6 g, 23 mmol) (97:3 mezcla de enantiómeros de la etapa 3) en cloruro de metileno (220 mL) a 0 ºC se trató con trietilamina (8,2 mL, 59 mmol) seguido de anhídrido metansulfónico (6,1 g, 35 mmol) y se agitó a 0 ºC durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el mesilato crudo que se usó sin ulterior purificación. Una solución del intermediario crudo de mesilato en *N*,*N*–dimetilformamida (82 mL) se enfrió hasta 0 ºC, se trató con hidruro de sodio (1,2 g, 30 mmol) (60% en mineral oil) y se agitó a 0 ºC durante 30 min. La mezcla de reacción se trató con una solución de 3–(3–cloro–2–ciano–6–metoxi–5–{1–[(metilsulfonil)oxi]etil}fenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (11 g, 24 mmol) en *N*,*N*–dimetilformamida (170 mL) gota a gota durante un período de 10 min y se agitó a 0 ºC durante 30 min y se calentó a 50 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y solución de bicarbonato de sodio saturada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (4 x 150 mL) y salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un aceite crudo. El crudo material se purificó por cromatografía flash en columna (2% de metanol/98% de diclorometano a 7% de metanol/93% de diclorometano [el diclorometano contenía 0,5% trietilamina]) para dar el producto deseado (9,1 g, 77% para 2 etapas) en forma de una mezcla de enantiómero 9:1. Este material se separó por HPLC quiral (tiempos de retención = 5,81 min y 8,94 min; columna Chiracel AD–H, 20 x 250 mm, 5 micrones de tamaño de partícula, eluyendo con 10% de etanol en hexanos a 18 ml/min, 10 mg/iny) para dar 6,9 g el material deseado de pico 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,25 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,45 – 4,33 (m, 1H), 4,27 – 4,13 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,37 (s, 9H). LCMS para $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ ([M–(*t*–Bu)+H]+H)$^+$: m/z = 442,1; exp.: 442,1.

Etapa 5. 4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–6–cloro–3–metoxibenzonitrilo

Una solución de 3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,7 g, 3,3 mmol) en cloruro de metileno (30 mL) se trató con ácido trifluoroacético (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo que se diluyó con metanol (50 mL) y solución de bicarbonato de sodio saturada (50 mL). Esta solución acuosa se diluyó con salmuera (50 mL) y se extrajo con una mezcla de diclorometano/isopropanol 5:1 (5 x 100mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar el producto deseado (1,4 g, 97%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,40 – 4,26 (m, 1H), 3,90 – 3,68 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS para $C_{19}H_{21}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 398,1; exp.: 398,1.

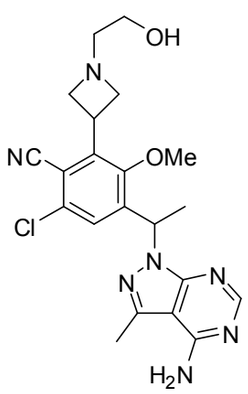
Ejemplo 262. 4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–metoxi–2–(1–metilazetidin–3–il)benzonitrilo



Una solución de 4–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–6–cloro–3–metoxibenzonitrilo (intermediario quiral del Ejemplo 261) (50 mg, 0,13 mmol) en metanol (3 mL) se trató con cianoborhidruro de sodio (20 mg, 0,31 mmol) seguido de formaldehído (37% en agua) (37 µL, 0,50 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido acético (170 µL, 2,9 mmol), se diluyó con metanol, y se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (30

mg, 58%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (br s, 2H), 6,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,10 – 3,96 (m, 1H), 3,95 – 3,85 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,05 – 2,94 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS para $C_{20}H_{23}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 412,2; exp.: 412,1.

Ejemplo 268. 4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(2–hidroxietil)azetidin–3–il]–3–metoxibenzonitrilo

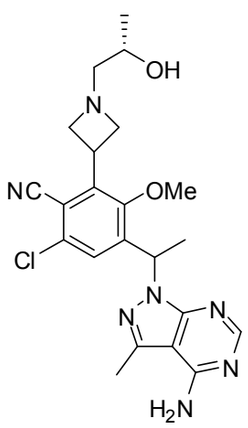


Una solución de 4–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–6–cloro–3–metoxibenzonitrilo (intermediario quiral del Ejemplo 261) (400 mg, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (14 mL) se trató con trietilamina (350 µL, 2,5 mmol) y 2–bromoetanol (85 µL, 1,2 mmol) y se agitó a 60 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con metanol, y se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (0,14 g, 31%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,24 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,41 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,12 – 4,03 (m, 1H), 3,97 – 3,88 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,38 – 3,34 (m, 2H), 3,09 – 3,01 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,41 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,72 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). LCMS para $C_{21}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 442,2; exp.: 442,2.

Los compuestos del Ejemplo 268 y 269 se sintetizaron del mismo intermediario quiral en el Ejemplo 261. De acuerdo con la determinación de la estructura cristalina en el Ejemplo 269, la estereoquímica en el carbono en la posición 1 del grupo etan–1,1–diílo es S. Debido a que el compuesto del Ejemplo 268 se sintetizó del mismo intermediario quiral que el Ejemplo 269, un experto en la técnica esperaría que el carbono en la posición 1 del grupo etan–1,1–diílo del Ejemplo 268 también está en la configuración S. Conforme a ello,

se cree que el compuesto del Ejemplo 268 es (S)–4–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–6–cloro–2–(1–(2–hidroxietil)azetidin–3–il)–3–metoxibenzonitrilo.

Ejemplo 269. 4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–{1–[(2*S*)–2–hidroxipropil]azetidin–3–il}–3–metoxibenzonitrilo



Una solución de 4–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–6–cloro–3–metoxibenzonitrilo (intermediario quiral del Ejemplo 261) (2,5 g, 6,3 mmol) en etanol (130 mL) se trató con (*S*)–(–)–metiloxirano (1,1 mL, 16 mmol) y se calentó en el microondas a 120 ºC durante 25 min. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash en columna usando metanol en diclorometano (0% – 10%; metanol contenía 0,5% trietilamina) y por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (0,76 g, 26%). El producto se aisló en forma de un diastereómero simple. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,35 (br s, 1H), 4,14 – 3,99 (m, 1H), 3,98 – 3,87 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,60 – 3,52 (m, 1H), 3,13 – 2,99 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,28 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,75 – 1,69 (m, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). LCMS para $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 456,2; exp.: 456,2.

Determinación de la estructura cristalina para el compuesto del Ejemplo 269

C22, H26, N7, O2, CL1 + H_2O

Datos de los cristales: C22 H28 Cl F0 N7 O3, de ACN/agua, incoloro, aguja, ~0,500 x 0,070 x 0,050 mm, monoclínico, C2, a = 25.941(7) Å, b = 4.9767(13) Å, c = 17.787(5) Å, beta = 101.967(4)°, Vol = 2246.3(10) $Å^3$, Z = 4, T = –100.°C, peso de la fórmula = 473,96, densidad = 1.401 g/cm^3, μ(Mo) = 0,21 $mm–^1$

Recolección de datos: sistema Bruker SMART APEX–II CCD, radiación MoKalpha, tubo focal estándar, potencia anódica = 50kV x 42 mA, distancia del cristal a la placa = 5,0 cm, 512 x 512 píxeles/marco, centro de haces = (256,13, 253,14), marcos totales = 704, oscilación/marco = 0,50°, exposición/marco = 120,1 seg/marco, integración SAINT, hkl mín/máx = (–27, 34, –6, 6, –23, 11), entrada de datos a shelx = 7578, datos exclusivos = 5186, rango dos–theta = 3,20 a 56,74°, completo a dos–theta 56,74 = 99,70%, R(int–xl) = 0,0331, corrección SADABS aplicada.

Solución y refinamiento: estructura resuelta usando XS(Shelxtl), refinado usando paquete de software shelxtl, refinamiento por mínimos cuadradros de matriz completa en F^2, factores de dispersión de Int. Tab. Vol C Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4, cantidad de datos = 5186, cantidad de restricciones = 2, cantidad de parámetros = 313, relación de dato/parámetro = 16,57, capacidad de ajuste en F^2 = 1,02, índices R [I>4sigma(I)] R1 = 0,0524, wR2 = 0,1033, índices R (todos los datos) R1 = 0,0826, wR2 = 0,1162, pico de diferencia máx y agujero = 0,294 y –0,221 $e/Å^3$, parámetro flack refinado = 0,05(8). Todos los átomos de hidrógeno excepto el NH2 y los hidrógenos del agua se idealizaron usando un modeo de montura.

Resultados: La unidad asimétrica contiene una molécula y una molécula de agua tal como se indica en la figura 1 con elipsoides térmicos representados a un nivel del 50% de probabilidad. La estructura pronosticada se confirma. La configuración absoluta se determina en base a la configuración S conocida en C21. La configuración en C7 se determina como S. El parámetro flack también confirma la correcta configuración. En base a la estructura cristalina, se cree que el compuesto del Ejemplo 269 es 4–((S)–1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–6–cloro–2–(1–((S)–2–hidroxipropil)azetidin–3–il)–3–metoxibenzonitrilo. La estructura cristalina se muestra en la FIG. 1.

Tabla A1. Coordenadas atómicas (x 10^4) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente (A^2 x 10^3. U(eq) se define como un tercio de la traza del sensor Uij ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	8035(1)	8495(2)	305(1)	36(1)
N(1)	8519(1)	3404(5)	3463(1)	26(1)
O(1)	9561(1)	4043(4)	2906(1)	23(1)
C(12)	9008(1)	8170(6)	1221(2)	21(1)
C(10)	9211(1)	5217(6)	2312(2)	20(1)
O(2)	11255(1)	1950(5)	2364(1)	29(1)
N(4)	9120(1)	528(5)	4287(2)	30(1)
N(7)	10708(1)	7154(5)	1712(1)	24(1)
N(2)	8158(1)	5432(5)	3540(1)	24(1)
C(9)	8688(1)	4321(6)	2173(2)	20(1)
N(3)	9131(1)	1229(5)	5640(2)	30(1)
C(1)	8205(1)	5793(6)	4289(2)	24(1)
C(13)	8494(1)	7215(6)	1069(2)	22(1)
C(21)	11447(1)	3787(7)	1864(2)	27(1)
C(7)	8514(1)	2255(6)	2701(2)	21(1)
C(14)	8337(1)	5294(6)	1539(2)	23(1)
C(16)	9152(1)	10282(7)	751(2)	28(1)
C(11)	9384(1)	7106(6)	1834(2)	20(1)
C(20)	10994(1)	5251(7)	1322(2)	27(1)
C(6)	7877(1)	7848(6)	4574(2)	28(1)
C(4)	9278(1)	68(7)	5045(2)	32(1)
C(17)	9952(1)	8008(6)	1945(2)	23(1)
N(5)	8627(1)	4376(6)	6088(2)	30(1)
C(18)	10398(1)	6006(7)	2253(2)	27(1)
C(19)	10208(1)	8201(7)	1229(2)	27(1)
N(6)	9263(1)	12004(6)	392(2)	39(1)
C(2)	8582(1)	4004(5)	4710(2)	20(1)
C(15)	9743(1)	5706(7)	3568(2)	30(1)
C(8)	7972(1)	1060(6)	2388(2)	26(1)

C(3)	8776(1)	3257(7)	5486(2)	26(1)
C(5)	8770(1)	2522(6)	4155(2)	25(1)
C(22)	11791(1)	2363(8)	1403(2)	42(1)
O(3)	8003(1)	8621(5)	6617(1)	40(1)

Tabla A2. Longitudes de enlace [A] y ángulos [ºC]

Cl(1)–C(13)	1.731(3)
N(1)–C(5)	1.340(4)
N(1)–N(2)	1.403(3)
N(1)–C(7)	1.468(4)
O(1)–C(10)	1.372(3)
O(1)–C(15)	1.437(4)
C(12)–C(13)	1.390(4)
C(12)–C(11)	1.406(4)
C(12)–C(16)	1.438(4)
C(10)–C(9)	1.400(4)
C(10)–C(11)	1.403(4)
O(2)–C(21)	1.434(4)
N(4)–C(5)	1.333(4)
N(4)–C(4)	1.345(4)
N(7)–C(20)	1.463(4)
N(7)–C(18)	1.491(4)
N(7)–C(19)	1.494(4)
N(2)–C(1)	1.325(4)
C(9)–C(14)	1.382(4)
C(9)–C(7)	1.524(4)
N(3)–C(4)	1.329(4)
N(3)–C(3)	1.355(4)
C(1)–C(2)	1.417(4)
C(1)–C(6)	1.485(4)
C(13)–C(14)	1.385(4)
C(21)–C(22)	1.509(4)
C(21)–C(20)	1.540(4)
C(7)–C(8)	1.522(4)

C(16)–N(6)	1.143(4)
C(11)–C(17)	1.513(4)
C(17)–C(18)	1.538(4)
C(17)–C(19)	1.558(4)
N(5)–C(3)	1.334(4)
C(2)–C(5)	1.398(4)
C(2)–C(3)	1.417(4)

C(5)–N(1)–N(2)	110.6(2)
C(5)–N(1)–C(7)	129.0(3)
N(2)–N(1)–C(7)	119.5(2)
C(10)–O(1)–C(15)	116.0(2)
C(13)–C(12)–C(11)	120.4(3)
C(13)–C(12)–C(16)	119.3(2)
C(11)–C(12)–C(16)	120.3(2)
O(1)–C(10)–C(9)	117.6(2)
O(1)–C(10)–C(11)	120.5(2)
C(9)–C(10)–C(11)	121.7(3)
C(5)–N(4)–C(4)	111.0(3)
C(20)–N(7)–C(18)	116.9(2)
C(20)–N(7)–C(19)	114.6(2)
C(18)–N(7)–C(19)	89.10(19)
C(1)–N(2)–N(1)	105.8(2)
C(14)–C(9)–C(10)	118.9(3)
C(14)–C(9)–C(7)	120.7(2)
C(10)–C(9)–C(7)	120.4(2)
C(4)–N(3)–C(3)	117.2(3)
N(2)–C(1)–C(2)	110.8(3)
N(2)–C(1)–C(6)	119.8(3)
C(2)–C(1)–C(6)	129.4(3)
C(14)–C(13)–C(12)	120.5(3)
C(14)–C(13)–Cl(1)	119.3(2)
C(12)–C(13)–Cl(1)	120.2(2)
O(2)–C(21)–C(22)	111.0(3)
O(2)–C(21)–C(20)	111.8(2)
C(22)–C(21)–C(20)	110.1(3)
N(1)–C(7)–C(8)	108.7(2)

N(1)–C(7)–C(9)	111.1(2)
C(8)–C(7)–C(9)	114.1(2)
C(9)–C(14)–C(13)	120.6(3)
N(6)–C(16)–C(12)	178.3(3)
C(10)–C(11)–C(12)	117.7(2)
C(10)–C(11)–C(17)	123.0(3)
C(12)–C(11)–C(17)	119.3(2)
N(7)–C(20)–C(21)	113.9(2)
N(3)–C(4)–N(4)	130.3(3)
C(11)–C(17)–C(18)	119.6(3)
C(11)–C(17)–C(19)	118.7(2)
C(18)–C(17)–C(19)	85.1(2)
N(7)–C(18)–C(17)	89.4(2)
N(7)–C(19)–C(17)	88.5(2)
C(5)–C(2)–C(3)	116.4(2)
C(5)–C(2)–C(1)	105.1(2)
C(3)–C(2)–C(1)	138.3(3)
N(5)–C(3)–N(3)	116.5(3)
N(5)–C(3)–C(2)	124.7(3)
N(3)–C(3)–C(2)	118.8(3)
N(4)–C(5)–N(1)	126.1(3)
N(4)–C(5)–C(2)	126.3(3)
N(1)–C(5)–C(2)	107.6(2)

Tabla A3. Parámetros de desplazamiento anisotrópico (A^2 x 10^3). El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico adopta la forma: –2 pi^2 [h^2 a*^2 U11 + ... + 2 h k a* b* U12]

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cl(1)	28(1)	47(1)	29(1)	14(1)	0(1)	2(1)
N(1)	29(1)	25(1)	24(1)	4(1)	8(1)	2(1)

C(12)	24(1)	17(1)	22(1)	2(1)	3(1)	1(1)
C(10)	22(1)	18(1)	19(1)	0(1)	6(1)	8(1)
O(2)	32(1)	29(1)	27(1)	–3(1)	8(1)	–4(1)
N(4)	30(1)	23(1)	36(2)	6(1)	9(1)	4(1)
N(7)	22(1)	26(1)	27(1)	–3(1)	7(1)	–1(1)
N(2)	26(1)	20(1)	29(1)	2(1)	11(1)	1(1)
C(9)	23(1)	18(1)	21(1)	–1(1)	10(1)	6(1)
N(3)	31(1)	31(1)	28(2)	4(1)	2(1)	3(1)
C(1)	26(2)	21(2)	28(2)	1(1)	9(1)	–3(1)
C(13)	25(1)	25(2)	17(1)	6(1)	6(1)	8(1)
C(21)	23(1)	29(2)	32(2)	–2(2)	11(1)	–2(1)
C(7)	25(1)	18(1)	22(2)	0(1)	8(1)	4(1)
C(14)	23(1)	23(2)	25(2)	1(1)	8(1)	1(1)
C(16)	26(2)	31(2)	25(2)	4(1)	5(1)	2(1)
C(11)	22(1)	19(1)	21(1)	–4(1)	7(1)	–2(1)
C(20)	26(2)	30(2)	27(2)	–5(1)	9(1)	–7(1)
C(6)	30(2)	18(2)	39(2)	–2(1)	10(1)	–1(1)
C(4)	26(2)	30(2)	37(2)	5(2)	3(2)	6(1)
C(17)	22(1)	22(2)	25(2)	–3(1)	3(1)	–4(1)
N(5)	36(2)	32(2)	23(2)	0(1)	7(1)	–1(1)
C(18)	26(2)	33(2)	26(2)	1(1)	10(1)	3(1)
C(19)	27(1)	28(2)	25(2)	6(1)	5(1)	–3(1)
N(6)	42(2)	36(2)	39(2)	14(1)	8(1)	–2(1)
C(2)	18(1)	15(1)	25(2)	3(1)	3(1)	–5(1)
C(15)	30(2)	35(2)	22(2)	–8(1)	2(1)	1(1)
C(8)	31(2)	20(1)	29(2)	3(1)	11(1)	–1(1)
C(3)	27(1)	26(2)	26(2)	3(1)	5(1)	–4(1)
C(5)	27(2)	21(2)	26(2)	4(1)	5(1)	–3(1)
C(22)	37(2)	43(2)	48(2)	–7(2)	17(2)	4(2)
O(3)	31(1)	37(1)	52(2)	–4(1)	5(1)	3(1)

Tabla A4. Coordenadas de hidrógeno (x 10^4) y parámetros de desplazamiento isotrópico (A^2 x 10^3)

	x	y	z	U(eq)

H(21A)	11662	5142	2184	33
H(7A)	8769	778	2769	25
H(14A)	7993	4654	1427	28
H(20A)	11136	6209	936	32
H(20B)	10747	3924	1059	32
H(6A)	7658	8739	4146	43
H(6B)	8102	9141	4882	43
H(6C)	7660	6994	4880	43
H(4A)	9529	–1277	5173	38
H(17A)	10005	9684	2240	28
H(18A)	10560	6271	2791	33
H(18B)	10299	4141	2151	33
H(19A)	10051	7013	811	32
H(19B)	10235	10021	1045	32
H(15A)	9984	4705	3948	45
H(15B)	9448	6265	3778	45
H(15C)	9918	7259	3420	45
H(8A)	7888	–221	2748	39
H(8B)	7971	182	1907	39
H(8C)	7713	2467	2310	39
H(22C)	12072	1453	1746	62
H(22D)	11937	3652	1104	62
H(22A)	11584	1079	1067	62
H(5)	8394(11)	5640(60)	6006(16)	11(7)
H(5')	8756(12)	3720(80)	6590(20)	43(10)
H(2")	11091(16)	700(100)	2100(30)	66(15)
H(3)	8231(15)	9740(80)	6910(20)	80(17)
H(3')	7658(11)	9010(80)	6510(20)	52(12)

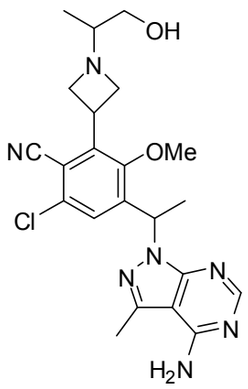
Tabla A5. Ángulos de torsión [º]

C(15)–O(1)–C(10)–C(9)	–109.6(3)
C(15)–O(1)–C(10)–C(11)	74.8(3)
C(5)–N(1)–N(2)–C(1)	1.3(3)
C(7)–N(1)–N(2)–C(1)	171.4(2)

O(1)–C(10)–C(9)–C(14)	–174.4(2)
C(11)–C(10)–C(9)–C(14)	1.1(4)
O(1)–C(10)–C(9)–C(7)	4.1(4)
C(11)–C(10)–C(9)–C(7)	179.6(2)
N(1)–N(2)–C(1)–C(2)	–1.2(3)
N(1)–N(2)–C(1)–C(6)	179.4(2)
C(11)–C(12)–C(13)–C(14)	3.0(4)
C(16)–C(12)–C(13)–C(14)	–176.2(3)
C(11)–C(12)–C(13)–Cl(1)	–179.0(2)
C(16)–C(12)–C(13)–Cl(1)	1.7(4)
C(5)–N(1)–C(7)–C(8)	109.1(3)
N(2)–N(1)–C(7)–C(8)	–58.9(3)
C(5)–N(1)–C(7)–C(9)	–124.6(3)
N(2)–N(1)–C(7)–C(9)	67.4(3)
C(14)–C(9)–C(7)–N(1)	–112.9(3)
C(10)–C(9)–C(7)–N(1)	68.6(3)
C(14)–C(9)–C(7)–C(8)	10.4(4)
C(10)–C(9)–C(7)–C(8)	–168.1(3)
C(10)–C(9)–C(14)–C(13)	–2.9(4)
C(7)–C(9)–C(14)–C(13)	178.6(3)
C(12)–C(13)–C(14)–C(9)	0.8(4)
Cl(1)–C(13)–C(14)–C(9)	–177.1(2)
C(13)–C(12)–C(16)–N(6)	98(12)
C(11)–C(12)–C(16)–N(6)	–82(12)
O(1)–C(10)–C(11)–C(12)	178.0(3)
C(9)–C(10)–C(11)–C(12)	2.6(4)
O(1)–C(10)–C(11)–C(17)	–1.4(4)
C(9)–C(10)–C(11)–C(17)	–176.8(3)
C(13)–C(12)–C(11)–C(10)	–4.6(4)
C(16)–C(12)–C(11)–C(10)	174.6(3)
C(13)–C(12)–C(11)–C(17)	174.7(3)
C(16)–C(12)–C(11)–C(17)	–6.0(4)
C(18)–N(7)–C(20)–C(21)	–66.6(3)
C(19)–N(7)–C(20)–C(21)	–168.9(2)
O(2)–C(21)–C(20)–N(7)	68.8(3)
C(22)–C(21)–C(20)–N(7)	–167.3(3)
C(3)–N(3)–C(4)–N(4)	–1.9(5)

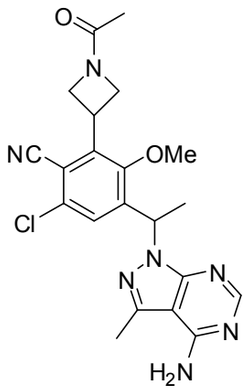
C(5)–N(4)–C(4)–N(3)	1.5(5)
C(10)–C(11)–C(17)–C(18)	33.6(4)
C(12)–C(11)–C(17)–C(18)	–145.8(3)
C(10)–C(11)–C(17)–C(19)	135.1(3)
C(12)–C(11)–C(17)–C(19)	–44.3(4)
C(20)–N(7)–C(18)–C(17)	–138.9(2)
C(19)–N(7)–C(18)–C(17)	–21.5(2)
C(11)–C(17)–C(18)–N(7)	141.1(2)
C(19)–C(17)–C(18)–N(7)	20.7(2)
C(20)–N(7)–C(19)–C(17)	140.7(2)
C(18)–N(7)–C(19)–C(17)	21.3(2)
C(11)–C(17)–C(19)–N(7)	–141.9(3)
C(18)–C(17)–C(19)–N(7)	–20.7(2)
N(2)–C(1)–C(2)–C(5)	0.6(3)
C(6)–C(1)–C(2)–C(5)	179.9(3)
N(2)–C(1)–C(2)–C(3)	–173.9(3)
C(6)–C(1)–C(2)–C(3)	5.4(6)
C(4)–N(3)–C(3)–N(5)	179.0(3)
C(4)–N(3)–C(3)–C(2)	0.4(4)
C(5)–C(2)–C(3)–N(5)	–177.4(3)
C(1)–C(2)–C(3)–N(5)	–3.3(5)
C(5)–C(2)–C(3)–N(3)	1.2(4)
C(1)–C(2)–C(3)–N(3)	175.3(3)
C(4)–N(4)–C(5)–N(1)	–177.0(3)
C(4)–N(4)–C(5)–C(2)	0.4(4)
N(2)–N(1)–C(5)–N(4)	176.9(3)
C(7)–N(1)–C(5)–N(4)	8.0(5)
N(2)–N(1)–C(5)–C(2)	–1.0(3)
C(7)–N(1)–C(5)–C(2)	–169.9(3)
C(3)–C(2)–C(5)–N(4)	–1.7(4)
C(1)–C(2)–C(5)–N(4)	–177.6(3)
C(3)–C(2)–C(5)–N(1)	176.2(2)
C(1)–C(2)–C(5)–N(1)	0.2(3)

Ejemplos 272 y 273. Diastereoisómeros de 4–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(2–hidroxi–1–metiletil)azetidin–3–il]–3–metoxibenzonitrilo



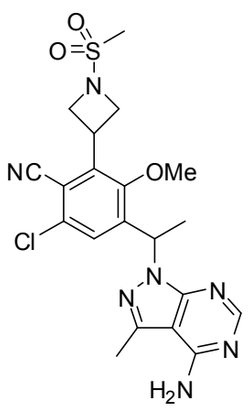
Una solución de 4–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–6–cloro–3–metoxibenzonitrilo (40 mg, 0,10 mmol) en metanol (2 mL) se trató con cianoborhidruro de sodio (16 mg, 0,25 mmol) seguido de acetol (28 µL, 0,40 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido acético (100 µL, 1,8 mmol), se diluyó con metanol, y se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 60 mL/min) para dar los productos deseados como una mezcla de diastereoisómeros. This mezcla de diastereoisómeros se separó por HPLC quiral (RT = 3,70 min y 6,58 min; columna Phenomenex Lux Cellulose C–4, 21,2 x 250 mm, 5 micrones de tamaño de partícula, eluyendo con 20% de etanol en hexanos a 18 ml/min, 5 mg/iny) para dar el isómero deseado de pico 1 (compuesto 272) (19 mg, 41%) y pico 2 isómero (compuesto 273) (23 mg, 50%) pico 1: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,07 – 3,82 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,31 – 3,24 (m, 1H), 3,17 – 3,06 (m, 2H), 3,06 – 2,97 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 1,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,81 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). LCMS para $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 456,2; exp.: 456,2. pico 2: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,06 – 3,91 (m, 2H), 3,89 – 3,79 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 3,15 – 3,00 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,82 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). LCMS para $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 456,2; exp.: 456,2.

Ejemplo 281. 2–(1–Acetilazetidin–3–il)–4–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–metoxibenzonitrilo



Una solución de 4–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–6–cloro–3–metoxibenzonitrilo (intermediario quiral del Ejemplo 261) (60 mg, 0,15 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) a 0 ºC se trató con trietilamina (53 µL, 0,38 mmol) seguido de cloruro de acetilo (13 µL, 0,18 mmol) y se agitó a 20 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (39 mg, 59%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,36 (br s, 2H), 6,26 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,57 – 4,36 (m, 3H), 4,30 – 4,21 (m, 1H), 4,18 – 4,08 (m, 1H), 3,71 (d, *J* = 3,1 Hz, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,78 – 1,71 (m, 6H). LCMS para $C_{21}H_{23}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 440,2; exp.: 440,1.

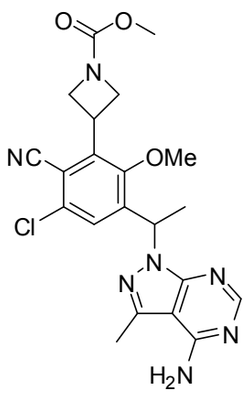
Ejemplo 285. 4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–metoxi–2–[1–(metilsulfonil)azetidin–3–il]benzonitrilo



Una solución de 4–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–6–cloro–3–metoxibenzonitrilo (intermediario quiral del Ejemplo 261) (40 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (1 mL) se trató con trietilamina (35 µL, 0,25 mmol), se enfrió hasta 0 ºC, se trató con cloruro de

metansulfonilo (9,3 µL, 0,12 mmol) y se agitó a 0 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (20 mg, 42%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,25 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,54 – 4,40 (m, 1H), 4,27 – 4,12 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,74 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS para $C_{20}H_{23}ClN_7O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 476,1; exp.: 476,1.

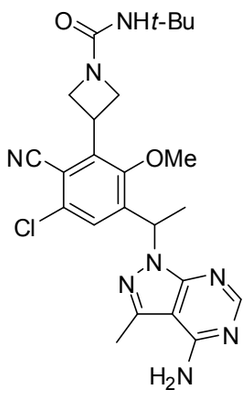
Ejemplo 289. 3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil}azetidin–1–carboxilato de metilo



Una solución de 4–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–6–cloro–3–metoxibenzonitrilo (intermediario quiral del Ejemplo 261) (20 mg, 0,05 mmol) en diclorometano (1 mL) se trató con trietilamina (20 µL, 0,14 mmol) seguido de cloroformiato de metilo (4,7 µL, 0,06 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (12 mg, 52%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,25 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,53 – 4,38 (m, 1H), 4,36 – 4,17 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS para $C_{21}H_{23}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 456,2; exp.: 456,1.

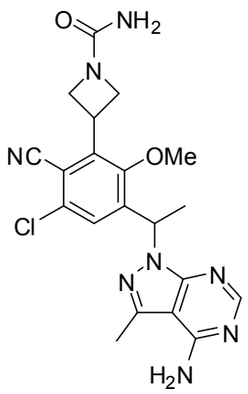
Ejemplo 292. 3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil}–*N*–(ter–butil)azetidin–1–

carboxamido



Una solución de 4–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–6–cloro–3–metoxibenzonitrilo (intermediario quiral del Ejemplo 261) (20 mg, 0,05 mmol) en *N*,*N*–dimetilformamida (1 mL) se trató con trietilamina (20 µL, 0,14 mmol) seguido de 2–isocianato–2–metil–propano (7,2 µL, 0,063 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (16 mg, 64%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS para $C_{24}H_{30}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 497,2; exp.: 497,2.

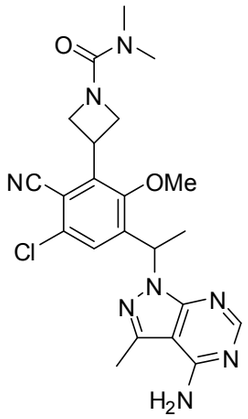
Ejemplo 293. 3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil}azetidin–1–carboxamido



Una solución de 3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil}–*N*–(ter–butil)azetidin–1–carboxamido (intermediario quiral del Ejemplo 292) (16 mg, 0,032 mmol) en ácido trifluoroacético (2 mL) se calentó en el microondas a 120 ºC durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que

contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (7 mg, 50%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,28 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,70 (br s, 1H), 4,62 – 4,49 (m, 1H), 4,34 – 4,20 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,78 – 3,49 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). LCMS para $C_{20}H_{22}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 441,2; exp.: 441,1.

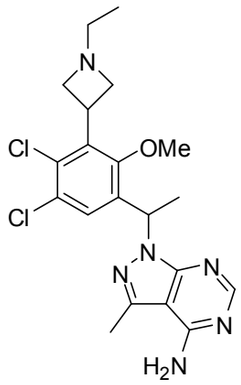
Ejemplo 296. 3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil}–*N*,*N*–dimetilazetidin–1–carboxamido



Una solución de 4–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–6–cloro–3–metoxibenzonitrilo (intermediario quiral del Ejemplo 261) (40 mg, 0,10 mmol) en *N*,*N*–dimetilformamida (2 mL) se trató con trietilamina (40 µL, 0,29 mmol) seguido de *p*–cloroformiato de nitrofenilo (23 µL, 0,13 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado que se usó inmediatamente. Una solución del intermediario de *p*–nitrofenilcarbamato en tetrahidrofurano (1 mL) se trató con trietilamina (15 µL, 0,11 mmol) seguido de una solución de 1,0 M dimetilamina en tetrahidrofurano (150 µL, 0,15 mmol) y se calentó en un tubo sellado a 60 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con metanol y se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (13 mg, 28%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (br s, 2H), 6,25 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,44 – 4,23 (m, 3H),

4,22 – 4,10 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,76 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS para $C_{22}H_{26}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 469,2; exp.: 469,1.

Ejemplo 298. 1–{1–[4,5–Dicloro–3–(1–etilazetidin–3–il)–2–metoxifenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina



Etapa 1. 1–(4,5–Dicloro–2–hidroxifenil)etanona

Una solución de 3,4–diclorofenol [AK Scientific] (30 g, 18 mmol) en cloruro de acetilo (19 mL, 270 mmol) se agitó a 60ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20 ºC, se trató con tricloruro de aluminio (37 g, 280 mmol) en porciones, y se calentó a 180 ºC durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20 ºC y la solución se endureció en un bloque sólido que no era fácil de romper. Este material se enfrió hasta 0 ºC y se neutralizó lentamente con 1 M HCl en porciones. El bloque sólido de material lentamente se rompió aparte con suficiente HCl y esta mezcla heterogénea se agitó a 20 ºC durante la noche para asegurar uniformidad. El sólido se filtró, se lavó con cantidades copiosas de agua y se secó al vacío para dar el producto deseado (38 g, cuantitativo) como un sólido marrón.

*Etapa 2. 1–(4,5–Dicloro–2–hidroxi–3–*yodofenil*)etanona*

Una solución de 1–(4,5–dicloro–2–hidroxifenil)etanona (12 g, 59 mmol) en ácido acético (70 mL) se trató con *N*–iodosuccinimida (16 g, 71 mmol) y se agitó a 90 ºC durante 18 h. La mezcla de reacción se trató con *N*–yodosuccinimida adicional (8 g, 36 mmol) y se agitó a 90 ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo, y se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado hasta detener el burbujeo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar un sólido marrón. Este material se recristalizó en metanol para dar el producto deseado (9,0 g, 46%) como un sólido marrón. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 13,36 (s, 1H), 7,85

(s, 1H), 2,65 (s, 3H). LCMS para $C_8H_6Cl_2IO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 330,9, 332,9; exp.: 330,8, 332,9.

Etapa 3. 1–(4,5–Dicloro–3–iodo–2–metoxifenil)etanona

Una solución de 1–(4,5–dicloro–2–hidroxi–3–yodofenil)etanona (16 g, 47 mmol) y carbonato de potasio (17 g, 120 mmol) en *N*,*N*–dimetilformamida (40 mL) se trató con yoduro de metilo (6,4 mL, 100 mmol) y se agitó a 60 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar un sólido crudo. El crudo material se purificó por cromatografía flash en columna usando acetato de etilo en hexanos (5% – 30%) para dar el producto deseado (14 g, 84%) en forma de un sólido anaranjado. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,60 (s, 3H). LCMS para $C_9H_8Cl_2IO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 344,9, 346,9; exp.: 344,8, 346,9.

Etapa 4. 3–(3–acetil–5,6–dicloro–2–metoxifenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

Zinc (4,5 g, 69 mmol) se suspendió con 1,2–dibromoetano (420 µL, 4,9 mmol) en *N*,*N*–dimetilformamida (54 mL). La mezcla se calentó a 70 ^{o}C durante 10 min y, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Clorotrimetilsilano (620 µL, 4,9 mmol) se añadió gota a gota y se continuó agitando durante 1 h. Una solución de 3–yodoazetidin–1–carboxilato de ter–butilo (17 g, 61 mmol) en *N*,*N*–dimetilformamida (30 mL) luego se añadió y la mezcla se calentó a 40 ^{o}C durante 1 h antes de añadir una mezcla de 1–(4,5–dicloro–3–iodo–2–metoxifenil)etanona (14 g, 41 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (710 mg, 0,77 mmol) y tri–(2–furil)fosfina (360 mg, 1,6 mmol) en *N*,*N*–dimetilformamida (120 mL) rápidamente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se dividió en acetato de etilo y solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en un residuo crudo que se purificó por cromatografía flash en columna usando acetato de etilo en hexanos (0% – 25%) para dar el producto deseado (12 g, 77%). LCMS para $C_{17}H_{21}Cl_2NO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 396,1; exp.: 396,0.

Etapa 5. 3–[2,3–dicloro–5–(1–hidroxietil)–6–metoxifenil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una solución de 3–(3–acetil–5,6–dicloro–2–metoxifenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (9,6 g, 26 mmol) en metanol (240 mL) a 0 ºC se trató con tetrahidroborato de sodio (1,9 g, 51 mmol) en porciones durante 5 min y se agitó a 0 ºC durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido acético (7,3 mL, 130 mmol) a 0 ºC y se trató con solución de bicarbonato de sodio saturada (~50 mL). La mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayoría del metanol (hasta ~60 mL), se vertió en solución de bicarbonato de sodio saturada (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (9,6 g, cuantitativo) que se usó sin ulterior purificación. LCMS para $C_{13}H_{16}Cl_2NO_4$ ([M–(*t*–Bu)+H]+H)$^+$: m/z = 320,0; exp.: 320,0.

Etapa 6. 3–[2,3–dicloro–5–(1–cloroetil)–6–metoxifenil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

N,*N*–Dimetilformamida (0,92 mL, 12 mmol) se añadió a cloruro cianúrico sólido (2,2 g, 12 mmol) a temperatura ambiente (DMF es absorbida por el sólido). La mezcla se dejó reposar durante 10 min, se trató con cloruro de metileno (60 mL) y se agitó durante algunos minutos para romper el sólido. La mezcla de reacción se trató con una solución de 3–[2,3–dicloro–5–(1–hidroxietil)–6–metoxifenil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (3,0 g, 8,0 mmol) en cloruro de metileno (30 mL) y se agitó a 35 – 40 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con *N*,*N*–dimetilformamida adicional (1 mL) y se agitó a 35 – 40 ºC durante 4 h. La reacción requirió otro tratamiento de *N*,*N*–dimetilformamida (1 mL) con agitación a 35 – 40 ºC durante la noche para proceder a la terminación. La mezcla de reacción se diluyó con agua y diclorometano. La fase orgánica se separó y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en un residuo crudo. El crudo material se purificó por cromatografía flash en columna usando acetato de etilo en hexanos (5% – 40%) para dar el producto deseado (2,8 g, 90%). LCMS para $C_{13}H_{15}Cl_3NO_3$ ([M–(*t*–Bu)+H]+H)$^+$: m/z = 338,0, 340,0; exp.: 337,9, 339,9.

Etapa 7. 3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[4,3–c]piridin–1–il)etil]–5,6–dicloro–2–metoxifenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

Una solución de 3–[2,3–dicloro–5–(1–cloroetil)–6–metoxifenil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,0 g, 2,5 mmol) y 3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (0,43 g, 2,9 mmol) en *N*,*N*–dimetilformamida (23 mL) se trató con carbonato de cesio (1,2 g, 3,8 mmol) y yoduro de potasio (42 mg, 0,25 mmol) y se calentó a 100 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (75 mL) y agua (75 mL). La capa acuosa se separó y se reextrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución de bicarbonato de sodio saturada y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un residuo crudo. El crudo material se purificó por cromatografía flash en columna usando metanol en diclorometano (0% – 10%) para dar el producto deseado (0,97 g, 75%). LCMS para $C_{23}H_{29}Cl_2N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 507,2, 509,2; exp.: 507,0, 509,0.

Etapa 8. 1–[1–(3–Azetidin–3–il–4,5–dicloro–2–metoxifenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

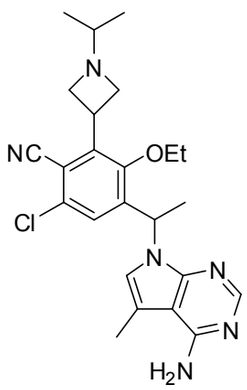
Una solución de 3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[4,3–*c*]piridin–1–il)etil]–5,6–dicloro–2–metoxifenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,97 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) se trató con ácido trifluoroacético (10 mL) y se agitó a 20 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con metanol (~20 mL) y se trató con solución de bicarbonato de sodio saturada (a pH~8). La mezcla de reacción se concentró para eliminar el metanol. El aceite que se suspendió en la capa acuosa se extrajo en una mezcla de diclorometano/isopropanol 5:1, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (0,77 g, 99%) que se usó en la etapa siguiente sin ulterior purificación. LCMS para $C_{18}H_{21}Cl_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 407,1, 409,1; exp.: 407,0, 409,0.

Etapa 9. 1–{1–[4,5–Dicloro–3–(1–etilazetidin–3–il)–2–metoxifenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina

Una solución de 1–[1–(3–azetidin–3–il–4,5–dicloro–2–metoxifenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (40 mg, 0,098 mmol) en metanol (2,6 mL) se trató con cianoborhidruro de sodio (15 mg, 0,25 mmol) seguido de acetaldehído (22 µL, 0,39 mmol) y se agitó a 20 °C durante 20 min. La mezcla

de reacción se neutralizó con ácido acético (130 µL, 2,3 mmol), se diluyó con metanol, y se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado como una mezcla de enantiómeros. Esta mezcla racémica se separó por HPLC quiral (RT = 18,6 min y 22,0 min; columna Phenomenex Lux Cellulose C–4, 21,2 x 250 mm, 5 micrones de tamaño de partícula, eluyendo con 5% de etanol en hexanos a 18 ml/min, 2,5 mg/iny) para dar el isómero deseado de pico 1 (11 mg, 26%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (br s, 2H), 6,21 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,98 – 3,77 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,92 – 2,83 (m, 1H), 2,79 – 2,72 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,35 – 2,22 (m, 2H), 1,70 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,86 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS para $C_{20}H_{25}Cl_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 435,1; exp.: 435,0.

Ejemplo 307. 4–[1–(4–Amino–5–metil–7*H*–pirrolo[2,3–*d*]pirimidin–7–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–(1–isopropilazetidin–3–il)benzonitrilo



Etapa 1. 3–{3–[1–(4–amino–5–metil–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–7–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 212, etapa 5 (intermediario quiral), usando 5–metil–7*H*–pirrolo[2,3–*d*]pirimidin–4–amina [ACES Pharma] en lugar de 3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina como el material de partida con un rendimiento del 18%. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (s, 1H), 6,93 (br s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,17 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,40 – 4,27 (m, 4H), 4,27 – 4,18 (m, 1H), 4,03 – 3,92 (m, 1H), 3,80 – 3,70 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,74 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H),

1,40 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LCMS para $C_{26}H_{32}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 511,2; exp.: 511,2.

Etapa 2. 4–[1–(4–Amino–5–metil–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–7–il)etil]–2–azetidin–3–il–6–cloro–3–etoxibenzonitrilo

El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 212, etapa 6, usando 3–{3–[1–(4–amino–5–metil–7*H*–pirrolo[2,3–*d*]pirimidin–7–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo en lugar de 3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo como el material de partida con un rendimiento del 99%. LCMS para $C_{21}H_{24}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 411,2; exp.: 411,1.

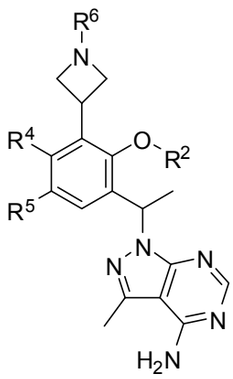
Etapa 3. 4–[1–(4–Amino–5–metil–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–7–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–(1–isopropilazetidin–3–il)benzonitrilo

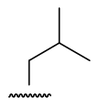
El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 213 usando 4–[1–(4–amino–5–metil–7*H*–pirrolo[2,3–*d*]pirimidin–7–il)etil]–2–azetidin–3–il–6–cloro–3–etoxibenzonitrilo en lugar de 4–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–6–cloro–3–etoxibenzonitrilo y acetona en lugar de formaldehído como los materiales de partida con un rendimiento del 65%. El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. ^{1}H RMN (300 MHz, dmso) δ 7,95 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,16 – 7,13 (m, 1H), 6,58 (s, 2H), 6,11 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,04 – 3,67 (m, 5H), 3,04 – 2,92 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,27 – 2,12 (m, 1H), 1,69 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,30 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,85 (dd, *J* = 6,1, 1,8 Hz, 6H). LCMS para $C_{24}H_{30}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 453,2; exp.: 453,3.

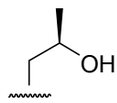
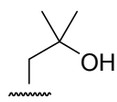
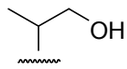
Compuestos sintetizados

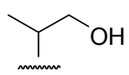
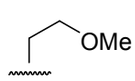
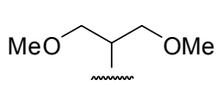
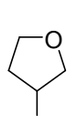
Los procedimientos experimentales para los compuestos de los Ejemplos 214–218, 221–235, 238, 240–246, 248–260, 263–267, 270, 271, 274–280, 282–284, 286–288, 290, 291, 294, 295, 297, 299–306, 308 y 309 se resumen en las Tablas 4 y 5.

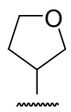
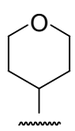
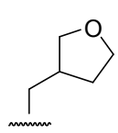
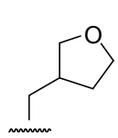
Tabla 4

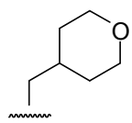
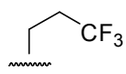
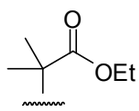


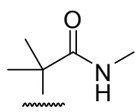
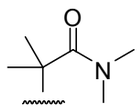
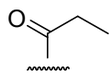
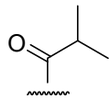
Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^6	Sal	Proc[1]
214	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–(1–etilazetidin–3–il)benzonitrilo[3]	Et	CN	Cl		–	213
215	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–(1–isopropilazetidin–3–il)benzonitrilo[3]	Et	CN	Cl		–	213
216	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–(1–isobutilazetidin–3–il)benzonitrilo[3]	Et	CN	Cl		–	213
217	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(ciclopropilmetil)azetidin–3–il]–3–etoxibenzonitrilo[3]	Et	CN	Cl		–	213

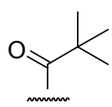
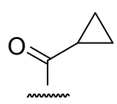
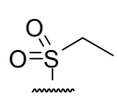
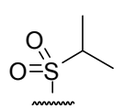
Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^6	Sal	Proc[1]
218	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–(1–ciclobutilazetidin–3–il)–3–etoxibenzonitrilo[3]	Et	CN	Cl		–	213
221	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–{1–[(2*R*)–2–hidroxipropil]azetidin–3–il}benzonitrilo[5]	Et	CN	Cl		–	220
222	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(2–hidroxi–2–metilpropil)azetidin–3–il]benzonitrilo[3]	Et	CN	Cl		–	220
223	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(2–hidroxi–1–metiletil)azetidin–3–il]benzonitrilo (del pico 1)[5]	Et	CN	Cl		–	272/273

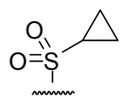
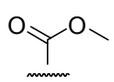
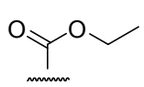
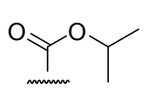
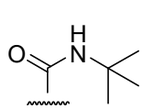
Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^6	Sal	Proc[1]
224	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(2–hidroxi–1–metiletil)azetidin–3–il]benzonitrilo (del pico 2)[5]	Et	CN	Cl		–	272/273
225	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(2–metoxietil)azetidin–3–il]benzonitrilo[3]	Et	CN	Cl		–	213
226	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–{1–[2–metoxi–1–(metoximetil)etil]azetidin–3–il}benzonitrilo[3]	Et	CN	Cl		–	213
227	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(tetrahidrofuran–3–il)azetidin–3–il]benzonitrilo (del pico 1)[5]	Et	CN	Cl		–	272/273

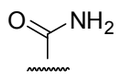
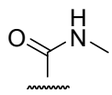
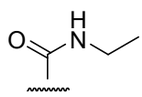
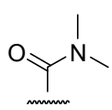
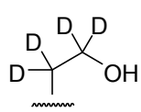
Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^6	Sal	Proc[1]
228	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(tetrahidrofuran–3–il)azetidin–3–il]benzonitrilo (del pico 2)[5]	Et	CN	Cl		–	272/273
229	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(tetrahidro–2*H*–piran–4–il)azetidin–3–il]benzonitrilo[3]	Et	CN	Cl		–	213
230	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(tetrahidrofuran–3–ilmetil)azetidin–3–il]benzonitrilo (del pico 1)[5]	Et	CN	Cl		–	272/273
231	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(tetrahidrofuran–3–ilmetil)azetidin–3–il]benzonitrilo (del pico 2)[5]	Et	CN	Cl		–	272/273

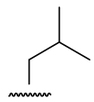
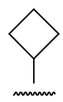
Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^6	Sal	Proc[1]
232	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(tetrahidro–2*H*–piran–4–ilmetil)azetidin–3–il]benzonitrilo[3]	Et	CN	Cl		–	213
233	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(2,2,2–trifluoroetil)azetidin–3–il]benzonitrilo[3]	Et	CN	Cl		–	219
234	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(3,3,3–trifluoropropil)azetidin–3–il]benzonitrilo[3]	Et	CN	Cl		–	213
235	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(cianometil)azetidin–3–il]–3–etoxibenzonitrilo[3]	Et	CN	Cl		–	219
238	2–(3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–1–il)–2–metilpropanoato de etilo[3]	Et	CN	Cl		–	236

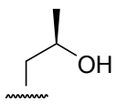
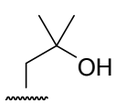
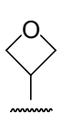
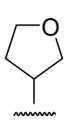
Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^6	Sal	Proc[1]
240	2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–1–il)–*N*,2–dimetilpropanamida[3]	Et	CN	Cl		–	239
241	2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–1–il)–*N*,*N*,2–trimetilpropanamida[3]	Et	CN	Cl		–	239
242	2–(1–Acetilazetidin–3–il)–4–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxibenzonitrilo[3]	Et	CN	Cl		–	281
243	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–(1–propionilazetidin–3–il)benzonitrilo[3]	Et	CN	Cl		TFA	281
244	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–(1–isobutirilazetidin–3–il)benzonitrilo[3]	Et	CN	Cl		–	281

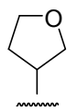
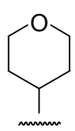
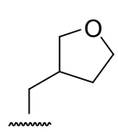
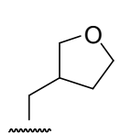
Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^6	Sal	Proc[1]
245	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(2,2–dimetilpropanoil)azetidin–3–il]–3–etoxibenzonitrilo[3]	Et	CN	Cl		–	281
246	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(ciclopropilcarbonil)azetidin–3–il]–3–etoxibenzonitrilo[3]	Et	CN	Cl		–	281
248	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(metilsulfonil)azetidin–3–il]benzonitrilo[3]	Et	CN	Cl		–	285
249	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(etilsulfonil)azetidin–3–il]benzonitrilo[3]	Et	CN	Cl		–	285
250	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(isopropilsulfonil)azetidin–3–il]benzonitrilo[3]	Et	CN	Cl		–	285

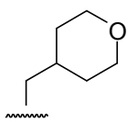
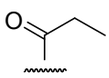
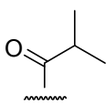
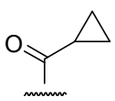
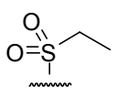
Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^6	Sal	Proc[1]
251	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(ciclopropilsulfonil)azetidin–3–il]–3–etoxibenzonitrilo[3]	Et	CN	Cl		TFA	285
252	3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–1–carboxilato de metilo[3]	Et	CN	Cl		–	289
253	3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–1–carboxilato de etilo[3]	Et	CN	Cl		–	289
254	3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–1–carboxilato de isopropilo[3]	Et	CN	Cl		–	289
255	3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}–*N*–(ter–butil)azetidin–1–carboxamido[3]	Et	CN	Cl		–	292

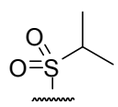
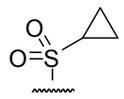
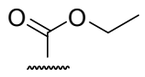
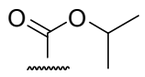
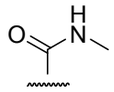
Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^6	Sal	Proc[1]
256	3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–1–carboxamido[3]	Et	CN	Cl		TFA	293
257	3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}–*N*–metilazetidin–1–carboxamido[3]	Et	CN	Cl		–	292
258	3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}–*N*–etilazetidin–1–carboxamido[3]	Et	CN	Cl		–	292
259	3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}–*N*,*N*–dimetilazetidin–1–carboxamido[3]	Et	CN	Cl		–	296
260	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(2–hidroxietil)azetidin–3–il]benzonitrilo–*d4*[3]	Et	CN	Cl		–	219

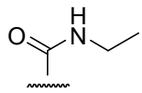
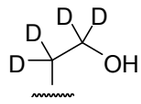
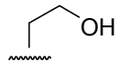
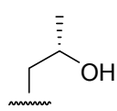
Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^6	Sal	Proc[1]
263	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–(1–etilazetidin–3–il)–3–metoxibenzonitrilo[3]	Me	CN	Cl		–	262
264	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–(1–isopropilazetidin–3–il)–3–metoxibenzonitrilo[3]	Me	CN	Cl		–	262
265	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–(1–isobutilazetidin–3–il)–3–metoxibenzonitrilo[3]	Me	CN	Cl		–	262
266	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(ciclopropilmetil)azetidin–3–il]–3–metoxibenzonitrilo[3]	Me	CN	Cl		–	262
267	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–(1–ciclobutilazetidin–3–il)–3–metoxibenzonitrilo[3]	Me	CN	Cl		–	262

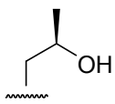
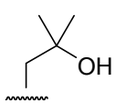
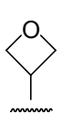
Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^6	Sal	Proc[1]
270	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–{1–[(2*R*)–2–hidroxipropil]azetidin–3–il}–3–metoxibenzonitrilo[5]	Me	CN	Cl		–	269
271	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(2–hidroxi–2–metilpropil)azetidin–3–il]–3–metoxibenzonitrilo[3]	Me	CN	Cl		–	269
274	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–metoxi–2–(1–oxetan–3–ilazetidin–3–il)benzonitrilo[3]	Me	CN	Cl		–	262
275	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–metoxi–2–[1–(tetrahidrofuran–3–il)azetidin–3–il]benzonitrilo (del pico 1)[5]	Me	CN	Cl		–	272/273

Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^6	Sal	Proc[1]
276	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–metoxi–2–[1–(tetrahidrofuran–3–il)azetidin–3–il]benzonitrilo (del pico 2)[5]	Me	CN	Cl		–	272/273
277	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–metoxi–2–[1–(tetrahidro–2H–piran–4–il)azetidin–3–il]benzonitrilo[3]	Me	CN	Cl		–	262
278	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–metoxi–2–[1–(tetrahidrofuran–3–ilmetil)azetidin–3–il]benzonitrilo (del pico 1)[5]	Me	CN	Cl		–	272/273
279	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–metoxi–2–[1–(tetrahidrofuran–3–ilmetil)azetidin–3–il]benzonitrilo (del pico 2)[5]	Me	CN	Cl		–	272/273

Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^6	Sal	Proc[1]
280	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–metoxi–2–[1–(tetrahidro–2*H*–piran–4–ilmetil)azetidin–3–il]benzonitrilo[3]	Me	CN	Cl		–	262
282	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–metoxi–2–(1–propionilazetidin–3–il)benzonitrilo[3]	Me	CN	Cl		–	281
283	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–(1–isobutirilazetidin–3–il)–3–metoxibenzonitrilo[3]	Me	CN	Cl		–	281
284	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(ciclopropilcarbonil)azetidin–3–il]–3–metoxibenzonitrilo[3]	Me	CN	Cl		–	281
286	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(etilsulfonil)azetidin–3–il]–3–metoxibenzonitrilo[3]	Me	CN	Cl		–	285

Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^6	Sal	Proc[1]
287	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(isopropilsulfonil)azetidin–3–il]–3–metoxibenzonitrilo[3]	Me	CN	Cl		–	285
288	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(ciclopropilsulfonil)azetidin–3–il]–3–metoxibenzonitrilo[3]	Me	CN	Cl		–	285
290	3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil}azetidin–1–carboxilato de etilo[3]	Me	CN	Cl		–	289
291	3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil}azetidin–1–carboxilato de isopropilo[3]	Me	CN	Cl		–	289
294	3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil}–*N*–metilazetidin–1–carboxamido[3]	Me	CN	Cl		–	292

Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^6	Sal	Proc[1]
295	3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil}–*N*–etilazetidin–1–carboxamido[3]	Me	CN	Cl		–	292
297	4–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(2–hidroxietil)azetidin–3–il]–3–metoxibenzonitrilo–*d4*[3]	Me	CN	Cl		–	268
299	1–{1–[4,5–Dicloro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–2–metoxifenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (pico 1)[3]	Me	Cl	Cl		–	298
300	2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5,6–dicloro–2–metoxifenil}azetidin–1–il)etano (pico 1)[3]	Me	Cl	Cl		–	298 y 219
301	(2*S*)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5,6–dicloro–2–metoxifenil}azetidin–1–il)propan–2–ol (pico 1)[5]	Me	Cl	Cl		–	298 y 220

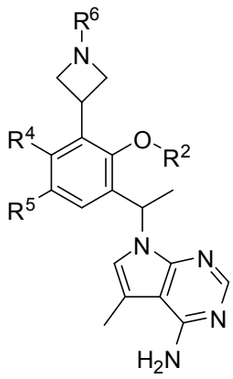
Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^6	Sal	Proc[1]
302	(2*R*)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5,6–dicloro–2–metoxifenil}azetidin–1–il)propan–2–ol (pico 1)[5]	Me	Cl	Cl		–	298 y 220
303	1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5,6–dicloro–2–metoxifenil}azetidin–1–il)–2–metilpropan–2–ol (pico 2)[3]	Me	Cl	Cl		–	298 y 220
304	1–{1–[4,5–Dicloro–2–metoxi–3–(1–oxetan–3–ilazetidin–3–il)fenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (pico 1)[3]	Me	Cl	Cl		–	298 y 213
305	(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5,6–dicloro–2–metoxifenil}azetidin–1–il)acetonitrilo (pico 2)[3]	Me	Cl	Cl		–	298 y 219
306	1–{1–[3–(1–Acetilazetidin–3–il)–4,5–dicloro–2–metoxifenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (pico 2)[3]	Me	Cl	Cl		–	298 y 281

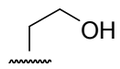
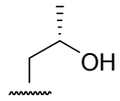
[1]Sintetizado de acuerdo con el procedimiento experimental de los compuestos enumerados;

[3]Compuesto aislado como un enantiómero individual;

[5]Compuesto aislado como un diastereómero simple.

Tabla 5



Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^6	Sal	Proc[1]
308	4–[1–(4–Amino–5–metil–7*H*–pirrolo[2,3–*d*]pirimidin–7–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(2–hidroxietil)azetidin–3–il]benzonitrilo[3]	Et	CN	Cl		–	307 y 219
309	4–[1–(4–Amino–5–metil–7*H*–pirrolo[2,3–*d*]pirimidin–7–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–{1–[(2*S*)–2–hidroxipropil]azetidin–3–il}benzonitrilo[5]	Et	CN	Cl		–	220 y 219

[1]Sintetizado de acuerdo con el procedimiento experimental de los compuestos enumerados;

[3]Compuesto aislado como un enantiómero individual;

[5]Compuesto aislado como un diastereómero simple.

Datos analíticos

Los datos de ^{1}H RMN (espectrómetro Varian Inova 500, un espectrómetro Mercury 400 o un espectrómetro Varian (o Mercury) 300 spectrometer) y los datos de espectros de masa LCMS (MS) para los compuestos de los Ejemplos 214–218, 221–235, 238, 240–246, 248–260, 263–

267, 270, 271, 274–280, 282–284, 286–288, 290, 291, 294, 295, 297, 299, 300–306, 308 y 309 se proporcionan más abajo en la Tabla 6.

Tabla 6

Ej. N.º	**MS** $[M+H]^+$	**Sol-ven-te**	**MHz**	**Espectros de ^{1}H RMN**
214	440,2	DMSO–d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,09 – 3,98 (m, 1H), 3,93 – 3,84 (m, 2H), 3,84 – 3,75 (m, 1H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 3,01 – 2,89 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,33 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).
215	454,3	DMSO–d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,02 – 3,91 (m, 1H), 3,90 – 3,76 (m, 3H), 3,75 – 3,65 (m, 1H), 3,05 – 2,92 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,25 – 2,14 (m, 1H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,90 – 0,78 (m, 6H).
216	468,3	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,22 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,09 (br s, 1H), 3,92 (brs, 2H), 3,83 – 3,76 (m, 1H), 3,75 – 3,65 (m, 1H), 3,01 (br s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,16 (br s, 2H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,54 (br s, 1H), 1,32 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,83 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).
217	466,3	DMSO–d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,12 – 4,01 (m, 1H), 3,96 – 3,87 (m, 2H), 3,84 – 3,75 (m, 1H), 3,74 – 3,64 (m, 1H), 3,08 – 2,96 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,20 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,71 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,32 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,77 – 0,66 (m, 1H), 0,40 – 0,33 (m, 2H), 0,07 – 0,00 (m, 2H).
218	466,2	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,22 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,10 – 3,95 (m, 1H), 3,85 – 3,61 (m, 4H), 3,13 – 2,92 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,92 – 1,81 (m, 2H), 1,79 – 1,50 (m, 7H), 1,32 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ej. N.º	**MS** $[M+H]^+$	**Sol-ven-te**	**MHz**	**Espectros de ^{1}H RMN**
221	470,2	DMSO–d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,23 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,12 – 3,98 (m, 1H), 3,98 – 3,88 (m, 2H), 3,84 – 3,74 (m, 1H), 3,73 – 3,64 (m, 1H), 3,61 – 3,51 (m, 1H), 3,07 (q, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,28 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,71 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,32 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).
222	484,3	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,23 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,16 – 3,88 (m, 4H), 3,86 – 3,61 (m, 2H), 3,19 – 3,04 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,26 (s, 2H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,04 (s, 6H).
223	470,2	DMSO–d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,44 (br s, 1H), 4,05 – 3,95 (m, 1H), 3,94 – 3,89 (m, 1H), 3,88 – 3,82 (m, 1H), 3,82 – 3,75 (m, 1H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 3,17 – 3,07 (m, 2H), 3,07 – 2,99 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,20 – 2,13 (m, 1H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,37 – 1,29 (m, 3H), 0,86 – 0,78 (m, 3H).
224	470,2	DMSO–d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,23 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,43 (br s, 1H), 4,05 – 3,90 (m, 2H), 3,87 – 3,75 (m, 2H), 3,73 – 3,64 (m, 1H), 3,16 – 3,02 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,23 – 2,11 (m, 1H), 1,71 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,37 – 1,29 (m, 3H), 0,86 – 0,79 (m, 3H).
225	470,2	DMSO–d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,12 – 4,01 (m, 2H), 3,95 – 3,84 (m, 2H), 3,83 – 3,74 (m, 1H), 3,74 – 3,64 (m, 1H), 3,31 – 3,26 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,13 – 3,02 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ej. N.º	**MS** $[M+H]^+$	**Sol-ven-te**	**MHz**	**Espectros de ^{1}H RMN**
226	514,2	DMSO–d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (br s, 2H), 6,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,08 – 3,98 (m, 1H), 3,91 – 3,82 (m, 2H), 3,82 – 3,74 (m, 1H), 3,74 – 3,64 (m, 1H), 3,28 – 3,15 (m, 12H), 2,54 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
227	482,2	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,33 (br s, 2H), 6,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,11 – 3,97 (m, 1H), 3,94 – 3,77 (m, 3H), 3,76 – 3,58 (m, 3H), 3,56 – 3,43 (m, 2H), 3,10 – 2,97 (m, 2H), 2,96 – 2,87 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,67 – 1,56 (m, 2H), 1,34 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
228	482,3	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,36 (br s, 2H), 6,23 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,11 – 3,97 (m, 1H), 3,93 – 3,57 (m, 6H), 3,56 – 3,40 (m, 2H), 3,12 – 3,04 (m, 1H), 3,03 – 2,96 (m, 1H), 2,95 – 2,87 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,79 – 1,56 (m, 5H), 1,34 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
229	496,3	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,23 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,14 – 3,95 (m, 1H), 3,94 – 3,63 (m, 6H), 3,29 – 3,17 (m, 2H), 3,12 – 2,96 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,23 – 2,09 (m, 1H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,65 – 1,52 (m, 2H), 1,33 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,19 – 1,08 (m, 2H).
230	496,2	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (br s, 2H), 6,22 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,16 – 3,99 (m, 1H), 3,98 – 3,51 (m, 7H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 3,10 – 2,98 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,33 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 1,97 – 1,83 (m, 1H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,52 – 1,37 (m, 1H), 1,33 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ej. N.º	**MS** $[M+H]^+$	**Sol-ven-te**	**MHz**	**Espectros de ^{1}H RMN**
231	496,3	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,22 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,14 – 4,00 (m, 1H), 3,96 – 3,86 (m, 2H), 3,84 – 3,52 (m, 5H), 3,29 – 3,22 (m, 1H), 3,12 – 2,96 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,33 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,22 – 2,09 (m, 1H), 1,99 – 1,83 (m, 1H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,53 – 1,38 (m, 1H), 1,33 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).
232	510,3	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,22 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,15 – 4,00 (m, 1H), 3,96 – 3,84 (m, 2H), 3,83 – 3,73 (m, 3H), 3,72 – 3,62 (m, 1H), 3,30 – 3,18 (m, 2H), 3,08 – 2,94 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,22 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,55 (d, *J* = 11,7 Hz, 3H), 1,32 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,17 – 1,01 (m, 2H).
233	494,1	DMSO–d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,29 (br s, 2H), 6,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,26 – 4,15 (m, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,86 – 3,65 (m, 2H), 3,42 (q, *J* = 9,1 Hz, 2H), 3,20 (q, *J* = 10,2 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,33 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
234	508,2	DMSO–d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,23 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,13 – 4,02 (m, 1H), 3,98 – 3,87 (m, 2H), 3,84 – 3,75 (m, 1H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 3,13 – 3,03 (m, 2H), 2,61 – 2,51 (m, 5H), 2,38 – 2,23 (m, 2H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
235	451,1	DMSO–d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,31 (br s, 2H), 6,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,22 – 4,11 (m, 1H), 3,91 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,84 – 3,74 (m, 1H), 3,72 – 3,61 (m, 3H), 3,32 – 3,21 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,31 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ej. N.º	**MS** $[M+H]^+$	**Sol-ven-te**	**MHz**	**Espectros de ^{1}H RMN**
238	526,2	DMSO–d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,22 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,09 – 3,95 (m, 3H), 3,85 – 3,75 (m, 3H), 3,74 – 3,64 (m, 1H), 3,53 – 3,41 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,10 (s, 6H), 0,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).
240	511,3	DMSO–d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,77 (q, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,08 – 3,98 (m, 1H), 3,85 – 3,75 (m, 1H), 3,74 – 3,62 (m, 3H), 3,38 – 3,34 (m, 1H), 3,31 – 3,27 (m, 1H), 2,57 (d, *J* = 4,7 Hz, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,32 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,02 (s, 6H).
241	511,3	DMSO–d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,26 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,12 – 4,00 (m, 1H), 3,88 – 3,79 (m, 2H), 3,69 – 3,62 (m, 2H), 3,48 – 3,35 (m, 2H), 3,15 (br s, 6H), 2,57 (s, 3H), 1,76 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,15 (d, *J* = 1,7 Hz, 6H).
242	454,2	DMSO–d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,33 (br s, 2H), 6,25 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,57 – 4,35 (m, 3H), 4,28 – 4,19 (m, 1H), 4,18 – 4,08 (m, 1H), 3,85 – 3,74 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,76 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 1,72 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,37 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
243	468,2	DMSO–d_6	300	δ 8,28 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,28 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,58 – 4,35 (m, 3H), 4,31 – 4,06 (m, 2H), 3,88 – 3,70 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,12 – 1,99 (m, 2H), 1,75 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,38 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,95 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).
244	482,3	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,25 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,62 – 4,36 (m, 3H), 4,30 – 4,06 (m, 2H), 3,87 – 3,74 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,46 – 2,39 (m, 1H), 1,72 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,38 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,01 – 0,92 (m, 6H).

Ej. N.º	**MS** $[M+H]^+$	**Sol-ven-te**	**MHz**	**Espectros de ^{1}H RMN**
245	496,1	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,25 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,70 (br s, 2H), 4,50 – 4,36 (m, 1H), 4,22 (br s, 2H), 3,86 – 3,74 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,38 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,11 (s, 9H).
246	480,2	DMSO–d_6	300	δ 8,12 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,36 (br s, 2H), 6,25 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,72 – 4,62 (m, 1H), 4,61 – 4,42 (m, 2H), 4,31 – 4,10 (m, 2H), 3,87 – 3,74 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,61 – 1,48 (m, 1H), 1,38 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,76 – 0,63 (m, 4H).
248	490,1	DMSO–d_6	300	δ 8,12 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,54 – 4,39 (m, 1H), 4,25 – 4,11 (m, 4H), 3,88 – 3,65 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,34 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
249	504,2	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,23 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,56 – 4,38 (m, 1H), 4,29 – 4,10 (m, 4H), 3,88 – 3,65 (m, 2H), 3,15 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,34 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,20 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).
250	518,2	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,23 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,55 – 4,40 (m, 1H), 4,26 – 4,10 (m, 4H), 3,88 – 3,65 (m, 2H), 3,31 – 3,26 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,34 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).
251	516,2	DMSO–d_6	300	δ 8,27 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,27 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,58 – 4,42 (m, 1H), 4,31 – 4,13 (m, 4H), 3,90 – 3,64 (m, 2H), 2,84 – 2,69 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,75 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,34 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,01 – 0,96 (m, 2H), 0,93 – 0,88 (m, 2H).
252	470,1	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,52 – 4,37 (m, 1H), 4,35 – 4,19 (m, 4H), 3,79 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,37 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ej. N.º	**MS** $[M+H]^+$	**Sol-ven-te**	**MHz**	**Espectros de ^{1}H RMN**
253	484,2	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,52 – 4,37 (m, 1H), 4,35 – 4,17 (m, 4H), 4,00 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,37 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).
254	498,3	DMSO–d_6	300	δ 8,27 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,27 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,80 – 4,66 (m, 1H), 4,49 – 4,35 (m, 1H), 4,33 – 4,14 (m, 4H), 3,87 – 3,69 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,74 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,37 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H).
255	511,3	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,31 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,35 – 4,24 (m, 1H), 4,24 – 4,15 (m, 2H), 4,07 – 3,94 (m, 2H), 3,83 – 3,68 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,21 (s, 9H).
256	455,2	DMSO–d_6	400	δ 8,15 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,25 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,96 (br s, 2H), 4,40 – 4,30 (m, 1H), 4,24 – 4,16 (m, 2H), 4,15 – 4,01 (m, 2H), 3,85 – 3,68 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
257	469,2	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,37 (q, *J* = 4,2 Hz, 1H), 6,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,43 – 4,29 (m, 1H), 4,24 – 4,15 (m, 2H), 4,13 – 3,99 (m, 2H), 3,85 – 3,68 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,51 (d, *J* = 4,7 Hz, 3H), 1,72 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
258	483,2	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,44 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,24 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,43 – 4,28 (m, 1H), 4,26 – 4,14 (m, 2H), 4,12 – 3,98 (m, 2H), 3,86 – 3,67 (m, 2H), 3,04 – 2,92 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ej. N.º	**MS** $[M+H]^+$	**Sol-ven-te**	**MHz**	**Espectros de ^{1}H RMN**
259	483,2	DMSO–d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,24 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,42 – 4,32 (m, 1H), 4,31 – 4,24 (m, 2H), 4,22 – 4,12 (m, 2H), 3,85 – 3,71 (m, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).
260	460,2	DMSO–d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,11 – 4,01 (m, 1H), 3,95 – 3,87 (m, 2H), 3,84 – 3,74 (m, 1H), 3,74 – 3,64 (m, 1H), 3,12 – 3,01 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,33 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
263	426,2	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,11 – 3,97 (m, 1H), 3,95 – 3,84 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,00 – 2,88 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,39 – 2,27 (m, 2H), 1,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,86 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).
264	440,2	DMSO–d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,28 – 6,19 (m, 1H), 4,02 – 3,92 (m, 1H), 3,91 – 3,82 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,03 – 2,89 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,24 – 2,14 (m, 1H), 1,72 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,84 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H).
265	454,2	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,14 – 4,01 (m, 1H), 3,96 – 3,84 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,04 – 2,92 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,13 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,60 – 1,45 (m, 1H), 0,83 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).
266	452,2	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,15 – 4,00 (m, 1H), 3,98 – 3,87 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,06 – 2,95 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,28 – 2,12 (m, 2H), 1,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,78 – 0,64 (m, 1H), 0,42 – 0,32 (m, 2H), 0,08 – –0,01 (m, 2H).

Ej. N.º	**MS** $[M+H]^+$	**Sol-ven-te**	**MHz**	**Espectros de ^{1}H RMN**
267	452,2	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (br s, 2H), 6,23 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,10 – 3,95 (m, 1H), 3,83 – 3,70 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,10 – 2,92 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,92 – 1,79 (m, 2H), 1,78 – 1,50 (m, 7H).
270	456,2	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,13 – 4,00 (m, 1H), 3,99 – 3,87 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,61 – 3,52 (m, 1H), 3,11 – 3,01 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,28 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 1,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).
271	470,3	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (br s, 2H), 6,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,16 – 3,91 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,17 – 3,05 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,26 (s, 2H), 1,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,04 (s, 6H).
274	454,1	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,55 – 4,48 (m, 2H), 4,37 – 4,29 (m, 2H), 4,21 – 4,07 (m, 1H), 3,93 – 3,83 (m, 2H), 3,69 – 3,58 (m, 4H), 3,24 – 3,12 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).
275	468,2	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,11 – 3,97 (m, 1H), 3,95 – 3,82 (m, 2H), 3,75 – 3,58 (m, 6H), 3,56 – 3,41 (m, 2H), 3,08 – 2,97 (m, 2H), 2,94 – 2,87 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,68 – 1,56 (m, 1H).
276	468,2	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,11 – 3,98 (m, 1H), 3,94 – 3,83 (m, 2H), 3,74 – 3,58 (m, 6H), 3,52 (dd, *J* = 8,9, 5,1 Hz, 1H), 3,44 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 3,11 – 2,95 (m, 2H), 2,95 – 2,86 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,67 – 1,56 (m, 1H).

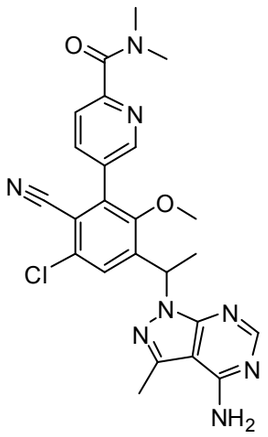
Ej. N.º	**MS** $[M+H]^+$	**Sol-ven-te**	**MHz**	**Espectros de ^{1}H RMN**
277	482,2	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,12 – 3,98 (m, 1H), 3,94 – 3,83 (m, 2H), 3,83 – 3,73 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,29 – 3,18 (m, 2H), 3,09 – 2,96 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,72 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,64 – 1,53 (m, 2H), 1,24 – 1,08 (m, 2H).
278	482,2	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37 (br s, 2H), 6,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,14 – 3,99 (m, 1H), 3,98 – 3,85 (m, 2H), 3,75 – 3,52 (m, 6H), 3,29 (dd, *J* = 8,3, 6,4 Hz, 1H), 3,09 – 2,95 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,36 – 2,29 (m, 2H), 2,23 – 2,07 (m, 1H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,52 – 1,37 (m, 1H).
279	482,2	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (br s, 2H), 6,23 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,14 – 3,99 (m, 1H), 3,96 – 3,85 (m, 2H), 3,75 – 3,51 (m, 6H), 3,32 – 3,26 (m, 1H), 3,09 – 2,98 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,35 – 2,30 (m, 2H), 2,23 – 2,08 (m, 1H), 1,97 – 1,83 (m, 1H), 1,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,54 – 1,35 (m, 1H).
280	496,2	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (br s, 2H), 6,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,14 – 4,00 (m, 1H), 3,96 – 3,86 (m, 2H), 3,83 – 3,74 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,29 – 3,19 (m, 2H), 3,05 – 2,94 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,20 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,72 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,59 – 1,45 (m, 3H), 1,17 – 1,01 (m, 2H).
282	454,1	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,26 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,58 – 4,37 (m, 3H), 4,31 – 4,21 (m, 1H), 4,19 – 4,09 (m, 1H), 3,71 (d, *J* = 3,3 Hz, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,11 – 2,00 (m, 2H), 1,73 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,95 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Ej. N.º	**MS** $[M+H]^+$	**Sol-ven-te**	**MHz**	**Espectros de ^{1}H RMN**
283	468,2	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,26 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,64 – 4,37 (m, 3H), 4,31 – 4,19 (m, 1H), 4,19 – 4,08 (m, 1H), 3,72 (d, *J* = 3,9 Hz, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,46 – 2,39 (m, 1H), 1,73 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,02 – 0,92 (m, 6H).
284	466,2	DMSO–d_6	300	δ 8,12 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,26 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,73 – 4,62 (m, 1H), 4,61 – 4,42 (m, 2H), 4,31 – 4,22 (m, 1H), 4,22 – 4,11 (m, 1H), 3,73 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,74 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,55 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 0,74 – 0,64 (m, 4H).
286	490,1	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,54 – 4,40 (m, 1H), 4,25 – 4,13 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,19 – 3,10 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,24 – 1,17 (m, 3H).
287	504,2	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,39 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,55 – 4,40 (m, 1H), 4,23 – 4,15 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,30 – 3,22 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,74 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).
288	502,1	DMSO–d_6	300	δ 8,12 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (br s, 2H), 6,25 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,56 – 4,42 (m, 1H), 4,29 – 4,17 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 2,83 – 2,72 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,74 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,03 – 0,95 (m, 2H), 0,93 – 0,88 (m, 2H).
290	470,2	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,25 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,52 – 4,37 (m, 1H), 4,36 – 4,16 (m, 4H), 4,00 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).
291	484,2	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,25 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,81 – 4,66 (m, 1H), 4,52 – 4,36 (m, 1H), 4,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H), 3,70 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H).

Ej. N.º	**MS** $[M+H]^+$	**Sol-ven-te**	**MHz**	**Espectros de ^{1}H RMN**
294	455,1	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (br s, 2H), 6,36 (q, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,25 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,44 – 4,30 (m, 1H), 4,25 – 4,14 (m, 2H), 4,13 – 3,99 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,51 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 1,73 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).
295	469,1	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,33 (br s, 2H), 6,44 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,25 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,44 – 4,30 (m, 1H), 4,26 – 4,15 (m, 2H), 4,12 – 3,99 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,03 – 2,92 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).
297	469,1	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,14 – 3,99 (m, 1H), 3,99 – 3,86 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,11 – 3,00 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).
299	449,0	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,21 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,84 (m, 2H), 3,84 – 3,69 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,97 – 2,87 (m, 1H), 2,85 – 2,75 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,14 – 2,07 (m, 1H), 1,70 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,85 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H).
300	451,2	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (br s, 2H), 6,21 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,56 (br s, 1H), 4,12 – 3,89 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,46 – 3,36 (m, 2H), 3,28 – 3,04 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).
301	465,0			–
302	465,0			–
303	479,1	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (br s, 2H), 6,21 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,45 – 3,83 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,45 – 2,28 (m, 2H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,06 (s, 6H).

Ej. N.º	MS $[M+H]^+$	Sol-ven-te	MHz	Espectros de ^{1}H RMN
304	463,0	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (br s, 2H), 6,21 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,54 – 4,46 (m, 2H), 4,35 – 4,27 (m, 2H), 4,01 – 3,80 (m, 3H), 3,62 – 3,53 (m, 4H), 3,14 – 3,06 (m, 1H), 3,03 – 2,93 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,70 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).
305	446,1	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,32 (br s, 2H), 6,22 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,04 – 3,84 (m, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 3,17 – 3,08 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).
306	449,1	DMSO–d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,32 (br s, 2H), 6,22 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,55 – 4,41 (m, 2H), 4,40 – 4,29 (m, 1H), 4,26 – 4,14 (m, 1H), 4,11 – 4,02 (m, 1H), 3,65 (d, *J* = 3,3 Hz, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,78 – 1,75 (m, 3H), 1,72 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).
308	455,3	DMSO–d_6	300	δ 7,95 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,17 – 7,13 (m, 1H), 6,58 (s, 2H), 6,11 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,41 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,13 – 3,99 (m, 1H), 3,97 – 3,86 (m, 2H), 3,84 – 3,67 (m, 2H), 3,13 – 3,00 (m, 2H), 2,41 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,69 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,30 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
309	469,2	DMSO–d_6	300	δ 7,95 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,16 – 7,13 (m, 1H), 6,58 (s, 2H), 6,11 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,15 – 4,00 (m, 1H), 3,99 – 3,87 (m, 2H), 3,84 – 3,67 (m, 2H), 3,63 – 3,50 (m, 1H), 3,18 – 2,99 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,69 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,29 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

Ejemplo 313. 5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido



Etapa 1: 5–Bromo–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido

Ácido 5–Bromopiridin–2–carboxílico (20 g, 100 mmol, Frontier Scientific catalog# B1704) se agitó en cloruro de metileno (30 mL) y se enfrió hasta 0 ºC. 2,0 M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (100 mL) se añadió lentamente, seguido de *N,N*–dimetilformamida (0,8 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 ºC y luego temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó, se redisolvió en cloruro de metileno (130 mL) y se añadió lentamente a una mezcla de clorhidrato de dimetilamina (9,8 g, 120 mmol) y trietilamina (56,1 mL, 400 mmol) en cloruro de metileno (130 mL) enfriado hasta 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. Esta mezcla se diluyó con cloruro de metileno (200 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El producto se purificó por FCC en gel de sílice usando gradiente de acetato de etilo en hexanos (0–60%) para dar 5–bromo–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido, (22,0 g, 100%). LCMS calculada para $C_8H_{10}BrN_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 229,0, 231,0; exp.: 228,9, 230,9.

Etapa 2: Ácido {6–[(Dimetilamino)carbonil]piridin–3–il}borónico

Una mezcla de 5–bromo–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (23 g, 98 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'–octametil–[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (27 g, 110 mmol), [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (Aldrich, Catálogo N.º 379670) (1:1) (4,8 g, 5,9 mmol), 1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno (Aldrich, Catálogo N.º 177261) (3,3 g, 5,9 mmol) y acetato de potasio (30 g, 300 mmol) en 1,4–dioxano (600 mL) se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 120 ºC durante 16 hrs. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (600 mL) y agua (600 mL). La capa acuosa se concentró al vacío para dar un residuo sólido. Los sólidos se extrajeron en acetonitrilo y se filtraron para eliminar las sales

residuales insolubles. El acetonitrilo se eliminó al vacío para dar ácido {6–[(dimetilamino)carbonil]piridin–3–il}borónico (12 g, 60%). LCMS calculada para $C_8H_{12}BN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 195,1; exp.: 195,1.

Etapa 3. 4–Acetil–2–bromo–6–cloro–3–metoxibenzonitrilo

1–(3–Bromo–5–cloro–4–fluoro–2–hidroxifenil)etanona (2,0 g, 7,5 mmol, Ejemplo 43, Etapa 1) se combinó con cianuro de potasio (0,58 g, 9,0 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (16 mL) y se calentó hasta 85 ^oC en un baño de aceite. Después de calentar durante 18 hrs, la reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y yodometano (0,90 mL, 11 mmol) y carbonato de potasio (2,1 g, 15 mmol) se añadieron. La reacción se calentó hasta 65 ^oC y se controló con LC/MS. Después de calentar durante 3 hrs, la reacción estaba completa y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se extrajo en acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución resultante se concentró para dar el producto crudo en forma de un aceite oscuro. El producto se purificó por FCC en gel de sílice eluyendo con gradiente de hexano: acetato de etilo para dar 4–acetil–2–bromo–6–cloro–3–metoxibenzonitrilo (1,65 g, 75%) en forma de un residuo sólido. LCMS calculada para $C_{10}H_8BrClNO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 287,9, 289,9; exp.: 288,1, 290,0.

Etapa 4: 5–(3–Acetil–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil)–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido

El carbonato de sodio (3,0 g, 20 mmol) en agua (20 mL) se añadió a una mezcla 4–acetil–2–bromo–6–cloro–3–metoxibenzonitrilo (2,5 g, 8,7 mmol) y ácido {6–[(dimetilamino)carbonil]piridin–3–il}borónico (1,9 g, 10. mmol, Ejemplo 301 Etapa 2) en acetonitrilo (100 mL). La reacción se desgasificó con N_2 y [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (400 mg, 0,4 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se desgasificó otra vez con N_2. La reacción se calentó a 100 ºC durante 4 hrs y estaba completa por LC/MS. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró para dar el producto crudo. El producto se purificó por FCC en gel de sílice eluyendo un gradiente de hexano: acetato de etilo para dar 5–(3–acetil–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido en forma de un aceite amarillo (2,2 g, 71 %). LCMS calculada para $C_{18}H_{17}ClN_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 358,1; exp.: 358,1.

Etapa 5: 5–[3–Cloro–2–ciano–5–(1–hidroxietil)–6–metoxifenil]–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido

Tetrahidroborato de sodio (320 mg, 8,4 mmol) se añadió a una mezcla de 5–(3–acetil–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (2 g, 6 mmol) en metanol (100 mL) enfriada a 0 ºC. La reacción se agitó a 0 ºC durante 1 h, se neutralizó con agua y se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar 5–[3–cloro–2–ciano–5–(1–hidroxietil)–6–metoxifenil]–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido crudo como aceite claro (2,0 g, 100%). LCMS calculada para $C_{18}H_{19}ClN_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 360,1; exp.: 360,1.

Etapa 6: 5–[3–Cloro–5–(1–cloroetil)–2–ciano–6–metoxifenil]–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido

El cloruro de tionilo (800 µL, 10 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 5–[3–cloro–2–ciano–5–(1–hidroxietil)–6–metoxifenil]–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (2 g, 6 mmol), cloruro de metileno (100 mL) y *N,N*–dimetilformamida (100 µL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 5 hrs y estaba completa por LC/MS. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar 5–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–2–ciano–6–metoxifenil]–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido crudo en forma de un aceite (1,8 g, 80%). LCMS calculada para $C_{18}H_{18}Cl_2N_3O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 378,1; exp.: 378,1.

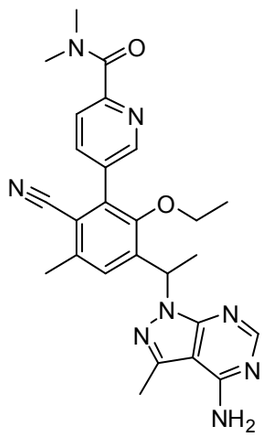
Etapa 7: 5–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido

Carbonato de cesio (3000 mg, 10 mmol) se añadió a una mezcla de 3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (1100 mg, 7,1 mmol) y 5–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–2–ciano–6–metoxifenil]–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (1,8 g, 4,8 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (50 mL). La reacción se agitó a 80 ^oC durante 3 hrs y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. Esto se purificó por FCC en gel de sílice eluyendo en el gradiente (hexanos/ 10% de EtOH en EtOAc, 0–100%) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (2,0 g, 80%). LCMS calculada para $C_{24}H_{24}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 491,1; exp.: 491,2. ^1H

RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,43 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,89 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Los enantiómeros se separaron por columna quiral HPLC usando: columna Phenomenex Lux–Cellulose 1, 21,1 x 250 mm, 5 micrones de tamaño de partícula 15% de etanol en hexanos 18 mL/min ~ 5 mg/inyección para dar lo siguiente: Tiempo de retención del primer pico: 2,09 min, 5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido; tiempo de retención del segundo pico: 3,92 min, 5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido.

Ejemplo 314. 5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–ciano–2–etoxi–5–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido



Etapa 1: 4–Acetil–5–hidroxi–2–metilbenzonitrilo

La 1–(4–bromo–2–hidroxi–5–metilfenil)etanona (8,5 g, 37 mmol, Alfa Aesar catalog# H29125) se combinó con cianuro de zinc (8,7 g, 74 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (75 mL) desgasificado con nitrógeno y el tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Aldrich Catálogo N.º 328774) (1,0 g, 1,1 mmol) y (9,9–dimetil–9H–xanten–4,5–diil)bis(difenilfosfina) (Aldrich Catálogo N.º 526460) (1,5 g, 2,6 mmol) se añadieron. La reacción se desgasificó otra vez con nitrógeno y se calentó hasta 120 ^oC y se controló con LC/MS. Después de calentar durante 18 hrs, la reacción estaba completa, la reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se extrajo en acetato de etilo y se lavó con agua (2X), salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar el producto crudo en forma de un aceite ámbar oscuro. El producto se purificó por FCC en gel de sílice eluyendo con gradiente de hexano: acetato de etilo para dar 4–acetil–5–hidroxi–2–metilbenzonitrilo en forma de un sólido (6,3

g, 98%). LCMS calculada para $C_{10}H_{10}NO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 176,1; exp.: 176,2.

Etapa 2: 4–Acetil–3–hidroxi–2–yodo–6–metilbenzonitrilo

El 4–acetil–5–hidroxi–2–metilbenzonitrilo (6,7 g, 38 mmol) se disolvió en ácido acético (80 mL) y *N*–yodosuccinimida (10. g, 46 mmol) se añadió. La reacción se calentó hasta 80 ^oC en un baño de aceite y se controló con LC/MS. Después de calentar durante 4 hrs, la reacción estaba completa. Esto se dejó enfriar y se concentró al vacío para dar un aceite oscuro. El aceite se extrajo en acetato de etilo y se lavó con agua, bicarbonato de sodio (3X, hasta quedar ligeramente básico), salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto crudo en forma de un aceite oscuro. El producto se purificó por FCC en gel de sílice eluyendo con gradiente de hexano: acetato de etilo para dar 4–acetil–3–hidroxi–2–yodo–6–metilbenzonitrilo en forma de un sólido amarillo pálido (7,2 g, 62 %). LCMS calculada para $C_{10}H_9INO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 301,9; exp.: 301,9.

Etapa 3: 4–Acetil–2–yodo–3–etoxi–6–metilbenzonitrilo

El 4–acetil–3–hidroxi–2–yodo–6–metilbenzonitrilo (5,0 g, 17 mmol) se disolvió en *N,N*–dimetilformamida (50,0 mL) y el carbonato de potasio (4,6 g, 33 mmol) y yoduro de etilo (2,1 mL, 33 mmol) se añadieron. La reacción se calentó hasta 60 ^oC y se controló con LC/MS. Después de calentar durante 2 hrs, la reacción estaba completa. Esto se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y se filtraron para eliminar los sólidos restantes. La capa orgánica se lavó con agua (3X), salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto crudo en forma de un sólido oscuro. El producto se purificó por FCC en gel de sílice eluyendo con gradiente de hexano: acetato de etilo para dar 4–acetil–3–etoxi–2–yodo–6–metilbenzonitrilo en forma de un sólido cristalino amarillo pálido (5,0 g, 96%). LCMS calculada para $C_{12}H_{13}INO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 329,9; exp.: 330,0.

Etapa 4: 5–(3–Acetil–6–ciano–2–etoxi–5–metilfenil)–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido

El carbonato de sodio (3 g, 30 mmol) en agua (20 mL) se añadió a una mezcla de 4–acetil–3–etoxi–2–yodo–6–metilbenzonitrilo (3 g, 9 mmol) y ácido {6–[(dimetilamino)carbonil]piridin–3–il}borónico (1700 mg, 8,8 mmol, Ejemplo 313, Etapa 2) en acetonitrilo (100 mL). La mezcla se desgasificó con nitrógeno y [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano

(1:1) (400 mg, 0,4 mmol) se añadió. La reacción se desgasificó otra vez con nitrógeno y se calentó hasta 100 ºC durante 4 hrs. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto se purificó por FCC en gel de sílice eluyendo en el gradiente (hexano /EtOAc, 0–100%) para dar el producto de 5–(3–acetil–6–ciano–2–etoxi–5–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido en forma de un sólido amarillo (2,3 g, 75 %). LCMS calculada para $C_{20}H_{22}N_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 352,1; exp.: 352,2.

Etapa 5: 5–[2–Cyano–6–etoxi–5–(1–hidroxietil)–3–metilfenil]–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido

Tetrahidroborato de sodio (370 mg, 9,8 mmol) se añadió a una mezcla de 5–(3–acetil–6–ciano–2–etoxi–5–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (2,3 g, 6,5 mmol) en metanol (100 mL) a 0 ºC. La reacción se agitó a 0 ºC durante 1 h. La reacción se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo 5–[2–ciano–6–etoxi–5–(1–hidroxietil)–3–metilfenil]–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido en forma de un aceite claro (2,3 g, 99%). LCMS calculada para $C_{20}H_{24}N_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 354,1; exp.: 354,2.

Etapa 6: 5–[3–(1–Cloroetil)–6–ciano–2–etoxi–5–metilfenil]–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido

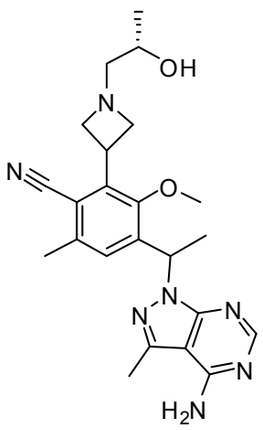
Cloruro de tionilo (900 µL, 10 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 5–[2–ciano–6–etoxi–5–(1–hidroxietil)–3–metilfenil]–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (2,3 g, 6,5 mmol) en cloruro de metileno (100 mL) y *N,N*–dimetilformamida (100 µL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 3 hrs, se diluyó con cloruro de metileno (100 mL) y se lavó con agua $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró y se concentró para dar 5–[3–(1–cloroetil)–6–ciano–2–etoxi–5–metilfenil]–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido crudo (2,2 g, 91%). LCMS calculada para $C_{20}H_{23}ClN_3O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 372,1; exp.: 372,2.

Etapa 7: 5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–ciano–2–etoxi–5–metilfenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido

Carbonato de cesio (4000 mg, 10 mmol) se añadió a una mezcla de 3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (1300 mg, 8,5 mmol) y 5–[3–(1–

cloroetil)–6–ciano–2–etoxi–5–metilfenil]–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (2,1 g, 5,6 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (100 mL). La reacción se agitó a 80 ^{o}C durante 3 hrs y se controló con LC/MS. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto se purificó por FCC en gel de sílice eluyendo en el gradiente (hexano/ 10% EtOH en EtOAc, gradiente 0–100%) para dar el compuesto del título (2,1 g, 77%). LCMS calculada para $C_{26}H_{29}N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 485,2; exp.: 485,2. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO–d_6) δ 8,70 – 8,63 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,34 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,59 – 3,47 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,79 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,90 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). Los enantiómeros se separaron por columna quiral HPLC usando: AD columna 20 X 25 cm, eluyendo hexano; 30% de etanol @ 13 mL/min ~ 5 mg/inyección para dar: Tiempo de retención del primer pico: 1,63 minutos, 5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–ciano–2–etoxi–5–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido; tiempo de retención del segundo pico: 4,13 minutos, 5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–ciano–2–etoxi–5–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido.

Ejemplo 315. 4–[–1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–2–{1–[(2S)–2–hidroxipropil]azetidin–3–il}–3–metoxi–6–metilbenzonitrilo



Etapa 1: 4–Acetil–5–hidroxi–2–metilbenzonitrilo

La 1–(4–bromo–2–hidroxi–5–metilfenil)etanona (8,5 g, 37 mmol, Alfa Aesar catalog# H29125) se combinó con cianuro de zinc (8,7 g, 74 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (75 mL) desgasificado con nitrógeno y el

tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (1,0 g, 1,1 mmol) y (9,9–dimetil–9H–xanten–4,5–diil)bis(difenilfosfina) (1,5 g, 2,6 mmol) se añadieron. La reacción se desgasificó otra vez con nitrógeno y se calentó hasta 120 ^{o}C y se controló con LC/MS. Después de calentar durante 18 h, la reacción estaba completa, la reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se extrajo en acetato de etilo y se lavó con agua (2X), salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar el producto crudo en forma de un aceite ámbar oscuro. El producto se purificó por FCC en gel de sílice eluyendo con gradiente de hexano: acetato de etilo para dar 4–acetil–5–hidroxi–2–metilbenzonitrilo en forma de un sólido (6,3 g, 98%). LCMS calculada para $C_{10}H_{10}NO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 176,1; exp.: 176,2.

Etapa 2: 4–Acetil–3–hidroxi–2–yodo–6–metilbenzonitrilo

El 4–acetil–5–hidroxi–2–metilbenzonitrilo (6,7 g, 38 mmol) se disolvió en ácido acético (80 mL) y *N*–yodosuccinimida (10. g, 46 mmol) se añadió. La reacción se calentó hasta 80 ^{o}C en un baño de aceite y se controló con LC/MS. Después de calentar durante 4 hrs, la reacción estaba completa. Se dejó enfriar y se concentró al vacío para dar un aceite oscuro. El aceite se extrajo en acetato de etilo y se lavó con agua, bicarbonato de sodio (3x, hasta quedar ligeramente básico), salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto crudo en forma de un aceite oscuro. El producto se purificó por FCC en gel de sílice eluyendo con gradiente de hexano: acetato de etilo para dar 4–acetil–3–hidroxi–2–yodo–6–metilbenzonitrilo en forma de un sólido amarillo pálido (7,2 g, 62 %). LCMS calculada para $C_{10}H_9INO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 301,9; exp.: 301,9.

Etapa 3: 4–Acetil–2–yodo–3–metoxi–6–metilbenzonitrilo

El 4–acetil–3–hidroxi–2–yodo–6–metilbenzonitrilo (5,0 g, 17 mmol) se disolvió en *N,N*–dimetilformamida (50 mL) y el carbonato de potasio (4,6 g, 33 mmol) y yoduro de metilo (2,1 mL, 33 mmol) se añadieron. La reacción se calentó hasta 60 ^{o}C y se controló con LC/MS. Después de calentar durante 2 hrs, la reacción estaba completa. Esto se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y se filtraron para eliminar los sólidos restantes. La capa orgánica se lavó con agua (3X), salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto crudo en forma de un sólido oscuro. El producto se purificó por FCC en gel de sílice eluyendo con gradiente de hexano: acetato de etilo para dar 4–acetil–3–metoxi–2–yodo–6–metilbenzonitrilo en forma de un

sólido cristalino amarillo pálido (5,0 g, 96%). LCMS calculada para $C_{11}H_{11}INO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 315,9; exp.: 316,0.

Etapa 4: 3–(3–acetil–6–ciano–2–metoxi–5–metilfenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

Zinc (1,70 g, 26,0 mmol) y celite (secada en horno, 500 mg) se molieron untos en un recipiente hasta que los sólidos parecieran homogéneos, el recipiente se calentó con una pistola térmica mientras se calentaba a alto vacío durante 5 minutos y luego se rellenó con nitrógeno. Los sólidos se suspendieron en *N,N*–dimetilacetamida (4,2 mL) y 1,2–dibromoetano (0,13 mL, 1,5 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 70 ^oC durante 30 min y, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Clorotrimetilsilano (0,16 mL, 1,3 mmol) se añadió gota a gota y se continuó agitando durante 2 hrs a temperatura ambiente. Una solución de 3–yodoazetidin–1–carboxilato de ter–butilo (2,70 g, 9,52 mmol) en *N,N*–dimetilacetamida (4,35 mL) luego se añadió lentamente y la mezcla resultante se calentó a 50 ^oC durante 2 hrs. El reactivo de zinc–yodo se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se extrajo en una jeringa y se filtró a través de un filtro de PTFE (adaptado con una aguja) directamente en una suspensión de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,111 g, 0,121 mmol) y tri–(2–furil)fosfina (0,056 g, 0,24 mmol) y 4–acetil–2–yodo–3–metoxi–6–metilbenzonitrilo (2,0 g, 6,3 mmol) en *N,N*–dimetilacetamida (19,6 mL) predesgasificada por burbujeo de N_2. La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno otra vez y se calentó hasta 70 ^oC. Después de calentar durante 30 minutos la reacción estaba completa por LC/MS. Esto se dejó enfriar, se extrajo en acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto crudo en forma de un aceite. El producto se purificó por FCC en gel de sílice eluyendo hexano; acetato de etilo gradiente para dar 3–(3–acetil–6–ciano–2–metoxi–5–metilfenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo en forma de un aceite claro. (1,8 g, 82%). LCMS calculada para $C_{15}H_{17}N_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 289,1; exp.: 289,1.

Etapa 5: 3–[2–ciano–5–(1–hidroxietil)–6–metoxi–3–metilfenil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

El 3–(3–acetil–6–ciano–2–metoxi–5–metilfenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (2,2 g, 6,4 mmol) se disolvió en metanol (20 mL) y se enfrió en baño de hielo. El tetrahidroborato de sodio (0,26 g, 7,0 mmol) se añadió en porciones y la reacción fue controlada por LC/MS. Después de agitar durante 1 h la

reacción estaba completa. Esto se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica combinada se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 3–[2–ciano–5–(1–hidroxietil)–6–metoxi–3–metilfenil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo crudo en forma de una espuma amarilla (2,1 g, 99%). LCMS calculada para $C_{15}H_{19}N_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 291,1; exp.: 291,1.

Etapa 6: 3–[3–(1–cloroetil)–6–ciano–2–metoxi–5–metilfenil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

El 3–[2–ciano–5–(1–hidroxietil)–6–metoxi–3–metilfenil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (2,1 g, 6,4 mmol) se extrajo en cloruro de metileno (50,0 mL) y *N,N*–dimetilformamida (0,59 mL), se enfrió en un baño de hielo y el cloruro de tionilo (0,56 mL, 7,7 mmol) se añadió lentamente. Después de agitar durante 2 hrs, la reacción estaba completa por LC/MS y se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica combinada se lavó con agua bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 3–[3–(1–cloroetil)–6–ciano–2–metoxi–5–metilfenil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo crudo en forma de un aceite (2,2 g, 100%). LCMS calculada para $C_{15}H_{18}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 309,1; exp.: 309,1.

Etapa 7: 3–{3–[–1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–ciano–2–metoxi–5–metilfenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo

El 3–[3–(1–cloroetil)–6–ciano–2–metoxi–5–metilfenil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (2,3 g, 6,3 mmol) se disolvió en *N,N*–dimetilformamida (68 mL) con carbonato de cesio (4,1 g, 13 mmol) y 3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (1,4 g, 9,4 mmol) y se calentó en un baño de aceite hasta 80 ^oC. La reacción se agitó durante 18 hrs y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo en acetato de etilo, se filtró, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto crudo. El producto se purificó por FCC en gel de sílice eluyendo en el gradiente (hexano: 10% de etanol acetato de etilo) para dar 3–{3–[–1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–ciano–2–metoxi–5–metilfenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo en forma de un semisólido (1,5 g, 50%). LCMS calculada para $C_{25}H_{32}N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 478,2; exp.: 478,2. Los enantiómeros se separaron por columna quiral HPLC usando: Columna Phenomenex LUX Cellulose, 21,1 x 250 mm, 5 micron, 15% de etanol en hexano, 18 mL/min ~ 5 mg/inyección para dar: Tiempo de retención del primer

pico: 2,1 minutos, 3–{3–[–1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–ciano–2–metoxi–5–metilfenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo; tiempo de retención del segundo pico: 3,9 minutos, 3–{3–[–1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–ciano–2–metoxi–5–metilfenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo.

Etapa 8: 4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–3–metoxi–6–metilbenzonitrilo bis(trifluoroacetato)

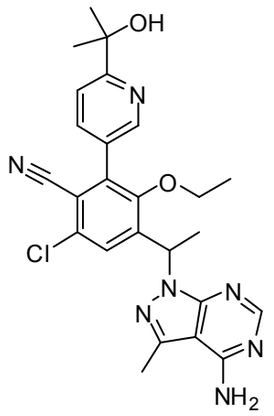
3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–ciano–2–metoxi–5–metilfenil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo (0,35 g, 0,73 mmol) (Etapa 7, pico 1) se disolvió en cloruro de metileno (3,0 mL) y ácido trifluoroacético (1,0 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h la reacción estaba completa por LC/MS. La reacción se concentró al vacío para dar 4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–3–metoxi–6–metilbenzonitrilo (bis(trifluoroacetato) en forma de un aceite ámbar viscoso (0,50 g, 100%). LCMS calculada para $C_{20}H_{24}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 378,2; exp.: 378,2.

Etapa 9: 4–[–1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–2–{1–[(2S)–2–hidroxipropil]azetidin–3–il}–3–metoxi–6–metilbenzonitrilo

El 4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–3–metoxi–6–metilbenzonitrilo bis(trifluoroacetato) (0,074 g, 0,10 mmol) se disolvió en etanol (3,0 mL) y DIPEA (0,071 mL, 0,41 mmol) y el (*S*)–(–)–metiloxirano (0,0071 g, 0,12 mmol) se añadió. La reacción se calentó en un tubo sellado hasta 90 ^oC y se controló con LC/MS. Después de calentar durante 6 hrs la reacción se purificó sin elaboración por HPLC prep en una columna C–18 eluyendo con gradiente de agua: acetonitrilo tamponada a pH 10 para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo blanco (0,018 g, 40%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{23}H_{30}N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 436,2; exp.: 436,3. ^1H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,09 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,22 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,09 – 3,83 (m, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,58 – 3,51 (m, 1H), 3,12 – 2,95 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,71 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

Ejemplo 316. 4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[6–(1–hidroxi–1–metiletil)piridin–3–

il]benzonitrilo



Etapa 1. 5–bromo–N–metoxi–N–metilpiridin–2–carboxamido

El clorhidrato de *N,O*–dimetilhidroxilamina (500 mg, 5 mmol) se añadió a una mezcla de hexafluorofosfato de N,N,N',N'–tetrametil–O–(7–azabenzotriazol–1–il)uronio (1400 mg, 3,7 mmol), *N,N*–diisopropiletilamina (1000 µL, 7 mmol) y ácido 5–bromopiridin–2–carboxílico (500 mg, 2 mmol, Frontier Scientific catalog# B1704) en *N,N*–dimetilformamida (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y estaba completa por LC/MS. La reacción se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto se purificó en FCC en gel de sílice eluyendo en un gradiente de hexano: EtOAc (0–30%) para dar aceite claro de 5–bromo–*N*–metoxi–*N*–metilpiridin–2–carboxamido oil (0,50 g, 60%). LCMS calculada para $C_8H_{10}BrN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 244,9, 246,9; exp.: 244,9, 246,9.

Etapa 2. 1–(5–bromopiridin–2–il)etanona

Cloruro de metilmagnesio 3,0 M en THF (0,5 mL) se añadió gota a gota a una mezcla de 5–bromo–*N*–metoxi–*N*–metilpiridin–2–carboxamido (200 mg, 0,8 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0 ºC. Después de agitar durante 1 hr a temperatura ambiente, la reacción se neutralizó con NH_4Cl 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre $MgSO_4$, se concentró para dar el producto crudo 1–(5–bromopiridin–2–il)etanona (0,15 g, 90%). LCMS calculada para C_7H_7BrNO $(M+H)^+$: m/z = 199,9, 201,9; exp.: 199,9, 201,9.

Etapa 3. 2–(5–bromopiridin–2–il)propan–2–ol

Cloruro de metilmagnesio 3,0 M en THF (0,3 mL) se añadió gota a gota a una mezcla de 1–(5–bromopiridin–2–il)etanona (100 mg, 0,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0 ºC. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la reacción se neutralizó con NH_4Cl 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre $MgSO_4$, se concentró para dar 2–(5–bromopiridin–2–il)propan–2–ol crudo (0,1 g, 100%). LCMS calculada para $C_8H_{11}BrNO$ $(M+H)^+$: m/z = 215,9, 217,9; exp.: 215,8, 217,8.

Etapa 4. Ácido [6–(1–hidroxi–1–metiletil)piridin–3–il]borónico

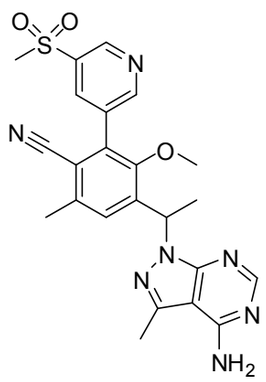
Una mezcla de 2–(5–bromopiridin–2–il)propan–2–ol (70 mg, 0,3 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'–octametil–[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (90. mg, 0,36 mmol), [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (10 mg, 0,01 mmol) y acetato de potasio (100 mg, 1 mmol) en 1,4–dioxano (5 mL) se calentó a 120 ºC durante la noche. La reacción estaba completa por LC/MS, se concentró al vacío para dar ácido [6–(1–hidroxi–1–metiletil)piridin–3–il]borónico crudo. LCMS calculada para $C_8H_{13}BNO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 182,1; exp.: 182,1.

Etapa 5. 4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[6–(1–hidroxi–1–metiletil)piridin–3–il]benzonitrilo bis(2,2,2–trifluoroacetato)

El carbonato de sodio (10 mg, 0,09 mmol) en agua (0,5 mL) se añadió a una mezcla de 4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–2–bromo–6–cloro–3–etoxibenzonitrilo (20 mg, 0,04 mmol, intermediario racémico del Ejemplo 43, Etapa 5) y ácido [6–(1–hidroxi–1–metiletil)piridin–3–il]borónico (12 mg, 0,069 mmol, Ejemplo 306, Etapa 4) en acetonitrilo (1 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 y complejo de [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (2 mg, 0,002 mmol) se añadió. La reacción se desgasificó con N_2 otra vez y se calentó hasta 100 ºC durante 1 h. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se purificó sin elaboración por HPLC prep en una columna C–18 eluyendo en un gradiente de agua:acetonitrilo tamponado con TFA para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo blanco. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{25}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 492,1; exp.: 492,1. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO–d_6) δ 8,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (s,

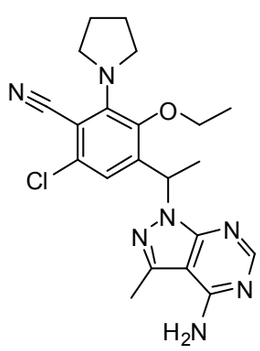
1H), 6,36 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,52 – 3,40 (m, 1H), 3,40 – 3,30 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,80 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,48 (d, *J* = 2,3 Hz, 6H), 0,88 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 317. 4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–3–metoxi–6–metil–2–[5–(metilsulfonil)piridin–3–il]benzonitrilo



Usando procedimientos análogos al Ejemplo 314, pero usando yoduro de metilo en lugar de yoduro de etilo en Etapa 3, se preparó 4–acetil–2–yodo–3–metoxi–6–metilbenzonitrilo usando ácido 3–(metilsulfonil)–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)piridina en lugar de {6–[(dimetilamino)carbonil]piridin–3–il}borónico (intermediario racémico de la Etapa 4), el compuesto del título 4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–3–metoxi–6–metil–2–[5–(metilsulfonil)piridin–3–il]benzonitrilo se preparó. El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{23}H_{24}N_7O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 478,1; exp.: 478,2. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 9,24 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 9,03 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,59 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,56 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,98 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 318. 4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–pirrolidin–1–ilbenzonitrilo



Etapa 1. 4–acetil–6–cloro–3–etoxi–2–yodobenzonitrilo

El 4–acetil–6–cloro–3–etoxi–2–yodobenzonitrilo se preparó por medio de métodos análogos descritos en el Ejemplo 43, Etapa 1 y Etapa 2, pero usando *N*–yodosuccinimida. LCMS calculada para $C_{11}H_{10}ClINO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 349,9; exp.: 350,0

Etapa 2. 4–acetil–6–cloro–3–etoxi–2–pirrolidin–1–ilbenzonitrilo

El 4–acetil–6–cloro–3–etoxi–2–yodobenzonitrilo (0,20 g, 0,57 mmol) se combinó con pirrolidina (0,052 mL, 0,63 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (2,0 mL) con carbonato de cesio (0,19 g, 0,57 mmol) y se calentó hasta 120 ^oC en un tubo sellado. Después de calentar durante 18 hrs, la reacción se dejó enfriar, se extrajo en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto crudo en forma de un aceite oscuro. El producto se purificó por FCC en gel de sílice eluyendo con hexano: acetato de etilo gradiente para dar 4–acetil–6–cloro–3–etoxi–2–pirrolidin–1–ilbenzonitrilo en forma de un aceite (0,045 g, 27%). LCMS calculada para $C_{15}H_{18}ClN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 293,1; exp. 293,1.

Etapa 3. 6–cloro–3–etoxi–4–(1–hidroxietil)–2–pirrolidin–1–ilbenzonitrilo

El 4–acetil–6–cloro–3–etoxi–2–pirrolidin–1–ilbenzonitrilo (0,045 g, 0,15 mmol) se disolvió en metanol (3 mL) y se enfrió en un baño de hielo. El tetrahidroborato de sodio (0,0058 g, 0,15 mmol) se añadió y la reacción fue controlada por LC/MS. Después de agitar durante 1 h, la reacción se extrajo en acetato de etilo y se lavó con agua, bicarbonato de sodio, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio para dar 6–cloro–3–etoxi–4–(1–hidroxietil)–2–pirrolidin–1–ilbenzonitrilo crudo en forma de un aceite claro (0,045 g, 100%) . LCMS calculada para $C_{15}H_{20}ClN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 295,1; exp. 295,1.

Etapa 4. 6–cloro–4–(1–cloroetil)–3–etoxi–2–pirrolidin–1–ilbenzonitrilo

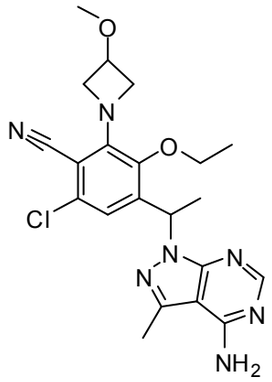
El 6–cloro–3–etoxi–4–(1–hidroxietil)–2–pirrolidin–1–ilbenzonitrilo (0,045 g, 0,15 mmol) se extrajo en cloruro de metileno (3,0 mL) y *N,N*–dimetilformamida (0,002 mL, 0,03 mmol) y se enfrió en un baño de hielo. El cloruro de tionilo (0,017 mL, 0,23 mmol) se añadió y la reacción fue controlada por LC/MS. Después de agitar durante 2 hrs, la reacción estaba completa. La reacción se extrajo luego en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 6–cloro–4–(1–cloroetil)–3–etoxi–2–pirrolidin–1–ilbenzonitrilo crudo en forma de un aceite amarillo (0,048 g, 100%). LCMS calculada para $C_{15}H_{19}Cl_2N_2O$ $(M+H)^+$: m/z =

313,1; exp. 313,1.

Etapa 5. 4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–pirrolidin–1–ilbenzonitrilo

El 6–cloro–4–(1–cloroetil)–3–etoxi–2–pirrolidin–1–ilbenzonitrilo (0,048 g, 0,15 mmol, mezcla racémica) se combinó con 3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (0,034 g, 0,23 mmol) y carbonato de cesio (0,10 g, 0,31 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (3,0 mL) y se calentó en un baño de aceite hasta 85 ^{o}C. Después de calentar durante 18 hrs, la reacción estaba completa. La reacción cruda se purificó con elaboración por HPLC prep en una columna C–18 eluyendo con gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 10 para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo blanco (0,012 g, 18%). El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{21}H_{25}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 426,1; exp. 426,1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,11 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,25 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,71 (dp, *J* = 15,7, 8,1, 7,2 Hz, 4H), 3,49 – 3,35 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,00 – 1,76 (m, 4H), 1,70 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,34 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 319. 4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–(3–metoxiazetidin–1–il)benzonitrilo



Etapa 1. 4–acetil–6–cloro–3–etoxi–2–(3–metoxiazetidin–1–il)benzonitrilo

A una mezcla de 4–acetil–6–cloro–3–etoxi–2–yodobenzonitrilo (50 mg, 0,1 mmol, Ejemplo 318, Etapa 1), clorhidrato de 3–metoxiazetidina (21 mg, 0,17 mmol Chem–Impex catalog# 20140) y carbonato de cesio (70 mg, 0,21 mmol) en 1,4–dioxano (4 mL) se añadió (9,9–dimetil–9H–xanten–4,5–diil)bis(difenilfosfina) (40 mg, 0,07 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (60 mg, 0,07 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2. La reacción se calentó a 80 ºC durante 2 hrs y fue controlada por LC/MS. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con

EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo. El producto se purificó por FCC en gel de sílice eluyendo (hexanos: EtOAc 0–70%) gradiente para dar 4–acetil–6–cloro–3–etoxi–2–(3–metoxiazetidin–1–il)benzonitrilo en forma de un aceite claro (0,030 g, 70%). LCMS calculada para $C_{15}H_{18}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 309,1; exp.: 309,1.

Etapa 2. 6–cloro–3–etoxi–4–(1–hidroxietil)–2–(3–metoxiazetidin–1–il)benzonitrilo

4–Acetil–6–cloro–3–etoxi–2–(3–metoxiazetidin–1–il)benzonitrilo (30 mg, 0,1 mmol se disolvió en metanol (5 mL) enfriado hasta 0 ºC y tetrahidroborato de sodio (5,5 mg, 0,14 mmol) se añadió. La reacción se agitó durante 1 h a 0 ºC. La reacción se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica combinada se lavó con agua y $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar 6–cloro–3–etoxi–4–(1–hidroxietil)–2–(3–metoxiazetidin–1–il)benzonitrilo crudo (0,030 g, 100%). LCMS calculada para $C_{15}H_{20}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 311,1; exp.: 311,1.

Etapa 3. 6–cloro–4–(1–cloroetil)–3–etoxi–2–(3–metoxiazetidin–1–il)benzonitrilo

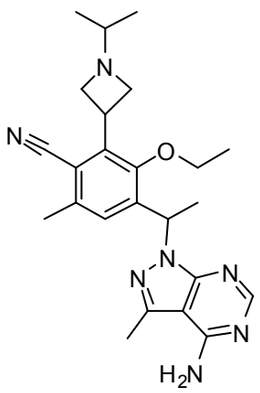
6–cloro–3–etoxi–4–(1–hidroxietil)–2–(3–metoxiazetidin–1–il)benzonitrilo (30 mg, 0,1 mmol) (mezcla racémica) se disolvió en cloruro de metileno (5 mL) y *N,N*–dimetilformamida (100 µL, 1 mmol). Cloruro de tionilo (18 µL, 0,24 mmol) se añadió gota a gota a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 2 hrs. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el 6–cloro–4–(1–cloroetil)–3–etoxi–2–(3–metoxiazetidin–1–il)benzonitrilo crudo (0,030 g, 100%). LCMS calculada para $C_{15}H_{19}Cl_2N_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 329,1; exp.: 329,1.

Etapa 4. 4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–(3–metoxiazetidin–1–il)benzonitrilo

Carbonato de cesio (50 mg, 0,2 mmol) se añadió a una mezcla de 3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina (16 mg, 0,10 mmol) y 6–cloro–4–(1–cloroetil)–3–etoxi–2–(3–metoxiazetidin–1–il)benzonitrilo (30 mg, 0,09 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (3 mL, 40 mmol) y la reacción se agitó a 80 ^oC durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró el producto crudo. El producto se purificó

se purificó por HPLC prep en una columna C–18 eluyendo con gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 10 para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo blanco (0,007 g, 20%). El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{21}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 442,1; exp.: 442,1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 8,11 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,18 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,58 – 4,44 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 4,13 – 4,01 (m, 2H), 3,81 – 3,62 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,69 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,35 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 320. 4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–3–etoxi–2–(1–isopropilazetidin–3–il)–6–metilbenzonitrilo



Etapa 1: 4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–3–etoxi–6–metilbenzonitrilo bis(trifluoroacetato)

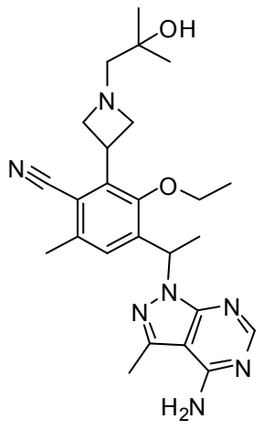
Usando métodos descritos en el Ejemplo 315 pero usando yoduro de etilo en Etapa 3, en lugar de yoduro de metilo, el intermediario 4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–3–etoxi–6–metilbenzonitrilo bis(trifluoroacetato) se preparó. LCMS calculada para $C_{21}H_{26}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 392,2; exp.: 392,2.

Etapa 2. 4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–3–etoxi–2–(1–isopropilazetidin–3–il)–6–metilbenzonitrilo

A una mezcla de 4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–3–etoxi–6–metilbenzonitrilo (70 mg, 0,2 mmol) en metanol (50 mL) se añadió acetona (0,1 mL, 2 mmol) y cianoborhidruro de sodio (17 mg, 0,27 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y estaba completa por LC/MS. La reacción se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto se

purificó por HPLC prep en una columna C–18 eluyendo con gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 10 para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo blanco (0,030 g, 40%). El producto se aisló en forma de una mezcla racémica. LCMS calculada para $C_{24}H_{32}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 434,2; exp.: 434,3. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,17 – 3,98 (m, 4H), 3,90 – 3,71 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,46 (s, 4H), 1,84 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,03 (dd, *J* = 6,2, 1,4 Hz, 6H).

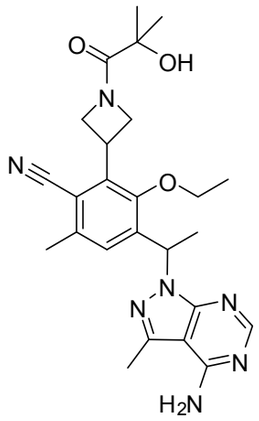
Ejemplo 321. 4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–3–etoxi–2–[1–(2–hidroxi–2–metilpropil)azetidin–3–il]–6–metilbenzonitrilo



El 4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–3–etoxi–6–metilbenzonitrilo (0,055 g, 0,14 mmol, intermediario quiral del Ejemplo 320, Etapa 1) se combinó con tetrahidrofurano (22 mL), DIPEA (0,049 mL, 0,28 mmol) y oxirano, 2,2–dimetil– (0,018 mL, 0,21 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta 95 ^{o}C y se dejó agitar durante la noche. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se purificó sin elaboración por HPLC prep en una columna C–18 eluyendo con gradiente de agua: acetonitrilo tamponado a pH 10 para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo blanco (0,035 g, 50%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{25}H_{34}N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 464,3; exp.: 464,3. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,09 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,21 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,00 (m, 4H), 3,81 – 3,54 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (bs, 2H), 1,70 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,30 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,04 (s, 6H).

Ejemplo 322. 4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–

il)etil]–3–etoxi–2–[1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)azetidin–3–il]–6–metilbenzonitrilo

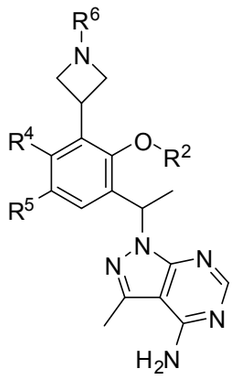


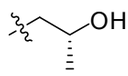
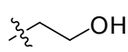
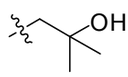
El 4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–3–etoxi–6–metilbenzonitrilo (0,075 g, 0,10 mmol, intermediario quiral del Ejemplo 320, Etapa 1) se disolvió en *N,N*–dimetilformamida (3,0 mL) y DIPEA (0,089 mL, 0,51 mmol) y el ácido propanoico, 2–hidroxi–2–metil– (0,013 g, 0,12 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'–tetrametil–O–(7–azabenzotriazol–1–il)uronio (0,058 g, 0,15 mmol) se añadieron. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs y estaba completa por LC/MS. El producto se purificó sin elaboración por HPLC prep en una columna C–18 eluyendo con gradiente de agua: acetonitrilo tamponado hasta pH 10 para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo blanco (0,025 g, 51%). El producto se aisló en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{25}H_{32}N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 478,2; exp.: 478,2. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,10 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,24 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,90 – 4,75 (m, 1H), 4,73 – 4,58 (m, 1H), 4,39 (p, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,30 – 4,05 (m, 2H), 3,75 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,35 (t, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

Compuestos sintetizados

Los procedimientos experimentales para los compuestos de los Ejemplos 326–344 se resumen en las Tablas 7 y 8.

Tabla 7



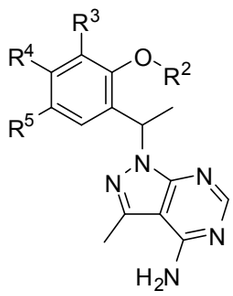
Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^6	Sal	Proc[1]
326	4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–3–etoxi–2–{1–[(2S)–2–hidroxipropil]azetidin–3–il}–6–metilbenzonitrilo[3]	Et	CN	CH_3			321
327	4–[–1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–3–etoxi–2–[1–(2–hidroxietil)azetidin–3–il]–6–metilbenzonitrilo[3]	Et	CN	CH_3			320
328	4–[–1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–2–[1–(2–hidroxi–2–metilpropil)azetidin–3–il]–3–metoxi–6–metilbenzonitrilo[3]	CH_3	CN	CH_3			315

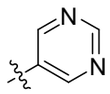
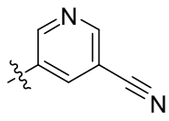
[1]Sintetizado de acuerdo con el procedimiento experimental de los compuestos enumerados;

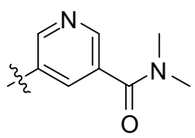
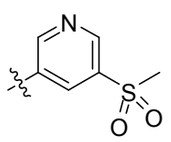
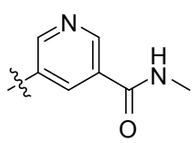
[2]Compuesto aislado como una mezcla racémica;

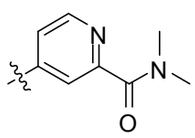
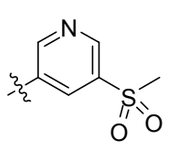
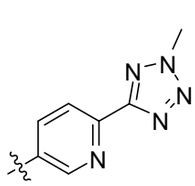
[3]Compuesto aislado como un enantiómero individual.

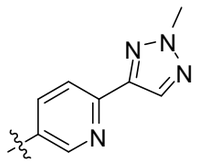
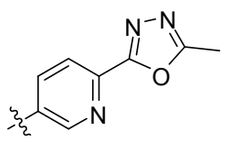
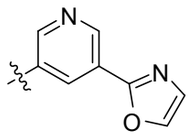
Tabla 8

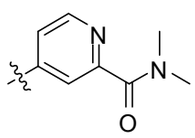
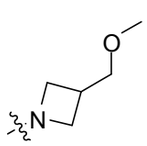
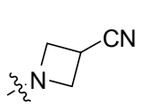


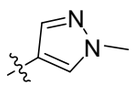
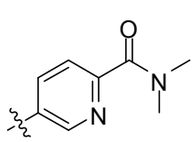
Ej. N.º	**Nombre**	**R^2**	**R^4**	**R^5**	**R^3**	**Sal**	**Proc[1]**
329	4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–pirimidin–5–ilbenzonitrilo[2]	Et	CN	Cl		TFA	43
330	5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}nicotinonitrilo[3]	Et	CN	Cl		TFA	43

Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^3	Sal	Proc[1]
331	5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}–N,N–dimetilnicotinamida[3]	Et	CN	Cl			43
332	4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–metoxi–2–[5–(metilsulfonil)piridin–3–il]benzonitrilo[3]	Me	CN	Cl			313
333	5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}–N–metilpiridin–2–carboxamido[2]	Et	CN	Cl			43

Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^3	Sal	Proc[1]
334	4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido[3]	Et	CN	Cl			43
335	4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–3–etoxi–6–metil–2–[5–(metilsulfonil)piridin–3–il]benzonitrilo[3]	Et	CN	CH_3			314
336	4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[6–(2–metil–2H–tetrazol–5–il)piridin–3–il]benzonitrilo[2]	Et	CN	Cl			43

Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^3	Sal	Proc[1]
337	4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[6–(2–metil–2H–1,2,3–triazol–4–il)piridin–3–il]benzonitrilo[2]	Et	CN	Cl			43
338	4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[6–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)piridin–3–il]benzonitrilo[2]	Et	CN	Cl			43
339	4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[5–(1,3–oxazol–2–il)piridin–3–il]benzonitrilo[2]	Et	CN	Cl			43

Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^3	Sal	Proc[1]
340	4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–ciano–2–etoxi–5–metilfenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido[3]	Et	CN	CH_3			314
341	4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[3–(metoximetil)azetidin–1–il]benzonitrilo[2]	Et	CN	Cl			321
342	1–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–3–carbonitrilo[2]	Et	CN	Cl			319

Ej. N.º	Nombre	R^2	R^4	R^5	R^3	Sal	Proc[1]
343	4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–3–etoxi–6–metil–2–(1–metil–1H–pirazol–4–il)benzonitrilo[2]	Et	CN	CH_3			314
344	5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–ciano–2–metoxi–5–metilfenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido[3]	Me	CN	CH_3			317

[1]Sintetizado de acuerdo con el procedimiento experimental de los compuestos enumerados;

[2]Compuesto aislado como una mezcla racémica;

[3]Compuesto aislado como un enantiómero individual.

Datos analíticos

Los datos de ^{1}H RMN (espectrómetro Varian Inova 500, un espectrómetro Mercury 400 o un espectrómetro Varian (o Mercury) 300) y los datos de espectros de masa LCMS (MS) para los compuestos de los Ejemplos 326–344 se proporcionan en la Tabla 9.

Tabla 9

Ej. N.º	MS $[M+H]^+$	Solven-te	MHz	Espectros de ^{1}H RMN

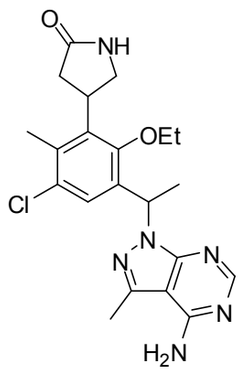
329	435,1	DMSO–d_6	500	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,33 (s, 1H), 9,04 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,36 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,56 (td, *J* = 14,1, 7,0 Hz, 1H), 3,39 (dq, *J* = 14,1, 6,9 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,81 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,94 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).
330	459,1	DMSO–d_6	500	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,18 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 9,03 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,63 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,38 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,56 – 3,44 (m, 1H), 3,43 – 3,33 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,83 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,92 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).
331	505,2	DMSO–d_6	300	^{1}H RMN (300 MHz, dmso) δ 8,77 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,73 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 6,33 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,79 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,91 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).
332	498,1	DMSO–d_6	500	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,21 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 9,11 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,58 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,34 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,81 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).
333	491,1	CD_3OD	300	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 6,47 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,64 – 3,38 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,93 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,01 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).
334	505,2	CD_3OD	300	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 6,47 (m, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,69 – 3,42 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,92 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,07 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

335	492,2	DMSO–d_6	300	^{1}H RMN (300 MHz, dmso) δ 9,16 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 9,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,34 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,57 – 3,42 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,30 – 3,19 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,79 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,90 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
336	516,1	DMSO–d_6	300	^{1}H RMN (300 MHz, dmso) δ 8,99 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,35 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 3H), 3,64 – 3,47 (m, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,80 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,94 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
337	515,2	DMSO–d_6	400	^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 8,78 (dd, *J* = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,12 – 8,08 (m, 2H), 8,04 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,35 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,44 (ddd, *J* = 57,4, 9,1, 7,0 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,80 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,93 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).
338	516,2	CD_3OD	300	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,93 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,49 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,72 – 3,55 (m, 1H), 3,55 – 3,40 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,94 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,04 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).
339	501,2	DMSO–d_6	400	^{1}H RMN (400 MHz, dmso) δ 9,27 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,88 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,56 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 6,36 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,55 (dd, *J* = 9,1, 7,0 Hz, 1H), 3,47 – 3,33 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,80 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,91 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

340	485,2	CD_3OD	300	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,77 (dd, *J* = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,46 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,63 – 3,39 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,92 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,04 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).
341	456,2	DMSO–d_6	500	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,11 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,18 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,37 (q, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,08 – 3,97 (m, 2H), 3,82 – 3,62 (m, 2H), 3,51 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,90 – 2,77 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,69 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,34 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).
342	437,1	CD_3OD	300	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,30 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,63 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,46 (ddd, *J* = 8,3, 6,0, 1,9 Hz, 2H), 3,94 – 3,56 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,78 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).
326	450,3	DMSO–d_6	300	^{1}H RMN (300 MHz, dmso) δ 8,09 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,21 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,41 (bs, 1H), 4,02 (m, *J* = 20,9 Hz, 3H), 3,81 – 3,47 (m, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,34 (s, 5H), 1,70 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,31 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).
343	417,3	CD_3OD	300	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,39 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,60 – 3,41 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,84 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,14 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).
327	436,2	DMSO–d_6	300	^{1}H RMN (300 MHz, dmso) δ 8,09 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,21 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,39 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,10 – 3,81 (m, 3H), 3,69 (dt, *J* = 15,5, 7,8 Hz, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,12 – 2,97 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,45 – 2,38 (m,

				2H), 2,34 (s, 3H), 1,70 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,31 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
344	471,2	DMSO–*d*$_6$	300	^{1}H RMN (300 MHz, dmso) δ 8,67 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,32 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,79 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).
328	450,2	DMSO–*d*$_6$	300	^{1}H RMN (300 MHz, dmso) δ 8,08 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,21 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,04 (s, 1H), 4,03 – 3,91 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,15 – 3,02 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (s, 2H), 1,70 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,03 (s, 6H).

Ejemplos 310 y 311. Diastereoisómeros de 4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}pirrolidin–2–ona



Etapa 1. *1–(5–Cloro–2–etoxi–3–iodo–4–metilfenil)etanol*

El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 212, etapa 4 (mezcla racémica), usando 1–(5–cloro–2–etoxi–3–yodo–4–metilfenil)etanona en lugar de 3–(3–acetil–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo como el material de partida con un rendimiento del 94% en forma de una mezcla de enantiómeros 96:4 (RT = 3,56 min y 4,28 min; Chiral Technologies columna ChiralPak AD–H, 20 x 250 mm, 5 micrones de tamaño de partícula, eluyendo con 5% de etanol en hexanos a 1 ml/min). LCMS para $C_{11}H_{13}ClIO$ $(M–(OH))^+$: m/z = 323,0; exp.: 322,9.

Etapa 2. *1–[1–(5–Cloro–2–etoxi–3–yodo–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina*

El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 212, etapa 5, usando 1–(5–Cloro–2–etoxi–3–yodo–4–metilfenil)etanol (96:4 mezcla de la etapa 1) en lugar de 3–[3–cloro–2–ciano–6–etoxi–5–(1–hidroxietil)fenil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo como el material de partida con un rendimiento del 32% como un enantiómero individual (pico 1 deseado, tiempo de retención = 3,39 min; columna ChiralPak IA, 20 x 250 mm, 5 micrones de tamaño de partícula, eluyendo con 3% de etanol en hexanos a 18 ml/min). LCMS para $C_{17}H_{20}ClIN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 472,0; exp.: 472,0.

Etapa 3. *(2E)–3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}*acrilato de metilo

Una suspensión de 1–[1–(5–cloro–2–etoxi–3–iodo–4–metilfenil)etil]–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (isómero simple de pico 1 de la etapa 2) (0,61 g, 1,3 mmol) en acetonitrilo (7,4 mL) en un tubo sellado se desgasificó con nitrógeno y se trató con trifenilfosfina (0,048 g, 0,18 mmol), acrilato de metilo (0,41 mL, 4,5 mmol), y acetato de paladio (0,029 g, 0,13 mmol) seguido de trietilamina (0,54 mL, 3,9 mmol) y se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y los sólidos se lavaron con acetonitrilo. El filtrado se concentró en un residuo. El crudo material se purificó por cromatografía flash en columna usando acetato de etilo (que contenía 3% de metanol) en hexanos (0% – 100%) para dar el producto deseado (0,40 g, 72%). LCMS para $C_{21}H_{25}ClN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 430,2; exp.: 430,2.

Etapa 4. *Diastereo*isómeros *de 3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–4–nitrobutanoato de metilo*

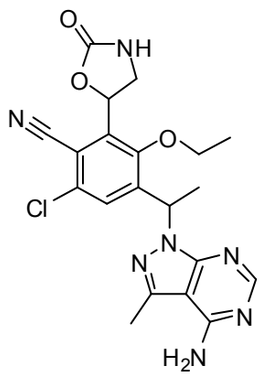
Una solución de (2*E*)–3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}acrilato de metilo (0,40 g, 0,93 mmol) en nitrometano (6,3 mL) se trató con 1,8–diazabiciclo[5,4,0]undec–7–eno (0,14 mL, 0,93 mmol) y se agitó a 90 ºC durante 22 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con metanol y se purificó por LCMS preparativa (Columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con 0,1% de ácido trifluoroacético, una tasa de flujo de 60 mL/min). Las fracciones de LCMS se concentraron para eliminar acetonitrilo, se trataron con bicarbonato de sodio sólido, y se extrajeron en acetato de etilo. El acetato de etilo se concentró para dar el producto deseado (0,22 g, 48%) en forma de una mezcla de

diastereoisómeros. LCMS para $C_{22}H_{28}ClN_6O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 491,2; exp.: 491,2.

Etapa 5. *Diastereo*isómeros *de 4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}pirrolidin–2–ona*

Una solución de 3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–4–nitrobutanoato de metilo (0,089 g, 0,18 mmol) en metanol (1,3 mL) se trató con cloruro de níquel hexahidrato (0,087 g, 0,36 mmol) y se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC, se trató con tetrahidroborato de sodio (0,073 g, 1,9 mmol) en cuatro porciones y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 1,5 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturada (10 mL) y diclorometano (25 mL) y se filtró a través de Celite. El Celite se lavó con diclorometano y el filtrado se transfirió a un embudo de separación. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en un residuo. El residuo crudo se diluyó con metanol y se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 60 mL/min) para dar diastereoisómero deseado de pico 1 (16 mg, 21%) y diastereoisómero de pico 2 (19 mg, 24%). pico 1 (compuesto 310): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,10 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,21 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,38 – 4,22 (m, 1H), 3,93 – 3,80 (m, 1H), 3,79 – 3,67 (m, 1H), 3,65 – 3,55 (m, 1H), 3,28 – 3,20 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,29 (dd, *J* = 17,5, 8,3 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,70 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,40 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS para $C_{21}H_{26}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 429,2; exp.: 429,2. pico 2 (compuesto 311): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,20 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,38 – 4,22 (m, 1H), 3,90 – 3,68 (m, 2H), 3,65 – 3,56 (m, 1H), 3,28 – 3,17 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,32 (dd, *J* = 17,3, 8,5 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,69 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,39 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS para $C_{21}H_{26}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 429,2; exp.: 429,2.

Ejemplo 323. 4–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–(2–oxo–1,3–oxazolidin–5–il)benzonitrilo



Etapa 1. *4–Acetil–6–cloro–3–etoxi–2–vinilbenzonitrilo*

Una mezcla de 4–acetil–6–cloro–3–etoxi–2–yodobenzonitrilo (1,3 g, 3,6 mmol), 4,4,5,5–tetrametil–2–vinil–1,3,2–dioxaborolano (740 µL, 4,3 mmol), [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (100 mg, 0,20 mmol) y carbonato de potasio (1,5 g, 11 mmol) en 1,4–dioxano (20 mL) y agua (10 mL) se calentó a 80 ºC durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación en gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos (0–20%) dio el compuesto deseado, 780 mg, 87%. LCMS calculada para $C_{13}H_{13}ClNO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 250,1; exp.: 250,1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$): δ 7,78 (s, 1 H), 6,83 (m, 1 H), 6,10 (m, 1 H), 5,83 (m, 1 H), 3,84 (m, 2 H), 2,58 (s, 3 H), 1,22 (m, 3 H).

Etapa 2. *[2–(3–acetil–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil)–2–hidroxietil]carbamato de ter–butilo*

0,2 M de tetraóxido de osmio en agua (0,5 mL) se añadió a una solución de [(4–clorobenzoil)oxi]carbamato de ter–butilo (Ref. Lawrence Harris, J. Org. Chem, 2011, 76, 358–372) (0,91 g, 3,3 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y se agitó durante 10 minutos. 4–Acetil–6–cloro–3–etoxi–2–vinilbenzonitrilo (0,56 g, 2,2 mmol) como una solución en acetonitrilo (10 mL) se añadió a la solución de carbamato seguido de la adición de agua (2 mL) y la reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con bisulfito dipotásico saturado 10 M en agua (12 mL) y se agitó durante 5 minutos. El agua se añadió y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con solución de bicarbonato de sodio saturada, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La purificación en gel de sílice usando acetato de etilo en hexano (0–100%) dio el compuesto deseado como una mezcla racémica, 610 mg, 72%. LCMS calculada para $C_{18}H_{24}ClN_2O_5$ $(M+H)^+$:

m/z = 383,1; exp.: 383,1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7,62 (s, 1 H), 7,03 (br s, 1 H), 5,68 (br s, 1 H), 3,96 (m, 1 H), 3,69 (m, 1 H), 3,31 (m, 1 H), 3,19 (m, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 1,30 (m, 12 H).

Etapa 3. *4–Acetil–6–cloro–3–etoxi–2–(2–oxo–1,3–oxazolidin–5–il)benzonitrilo*

[2–(3–acetil–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil)–2–hidroxietil]carbamato de ter–butilo (290 mg, 0,76 mmol) (racémico mezcla de la etapa 2) se trató con cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4–dioxano (6,1 mL) durante 15 minutos y la mezcla se evaporó. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2,3 mL) y *N,N*–diisopropiletilamina (0,66 mL, 3,8 mmol). *N,N*–carbonildiimidazol (250 mg, 1,5 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 70 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó. La purificación en gel de sílice usando acetato de etilo en hexano (0–100%) dio el compuesto deseado como una mezcla racémica, 110 mg, 47%. LCMS calculada para $C_{14}H_{14}ClN_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 309,1; exp.: 309,1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8,00 (br s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 5,99 (m, 1 H), 3,89 (m, 1 H), 3,81 (m, 2 H), 3,52 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 1,23 (m, 3 H).

Etapa 4. *6–Cloro–3–etoxi–4–(1–hidroxietil)–2–(2–oxo–1,3–oxazolidin–5–il)benzonitrilo*

Tetrahidroborato de sodio (19 mg, 0,50 mmol) se añadió a una mezcla de 4–acetil–6–cloro–3–etoxi–2–(2–oxo–1,3–oxazolidin–5–il)benzonitrilo (100 mg, 0,34 mmol) (racémico mezcla de la etapa 3) en metanol (1,6 mL, 38 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se evaporó. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con 1 N HCl, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto deseado como una mezcla de cuatro diastereómeros, 58 mg, 55%. LCMS calculada para $C_{14}H_{16}ClN_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 311,1; exp.: 311,1.

Etapa 5. *6–Cloro–4–(1–cloroetil)–3–etoxi–2–(2–oxo–1,3–oxazolidin–5–il)benzonitrilo*

A una mezcla de 6–cloro–3–etoxi–4–(1–hidroxietil)–2–(2–oxo–1,3–oxazolidin–5–il)benzonitrilo (58 mg, 0,19 mmol) (mezcla de cuatro diastereómeros de la etapa 4), *N,N*–dimetilformamida (36 µL) en cloruro de metileno (1 mL), cloruro de tionilo (40. µL, 0,56 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos La mezcla se diluyó con

cloruro de metileno, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto deseado como una mezcla de cuatro diastereómeros, 55 mg, 91%. LCMS calculada para $C_{14}H_{15}Cl_2N_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 329,0; exp.: 329,1.

Etapa 6. *4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–(2–oxo–1,3–oxazolidin–5–il)benzonitrilo*

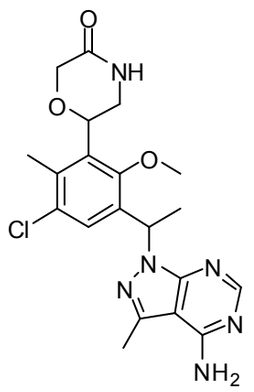
Carbonato de cesio (0,11 g, 0,34 mmol) se añadió a una mezcla de 3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (30 mg, 0,20 mmol) (mezcla de cuatro diastereómeros de la etapa 5) en *N,N*–dimetilformamida (0,91 mL) y se agitó durante 10 minutos. A la mezcla se añadió 6–cloro–4–(1–cloroetil)–3–etoxi–2–(2–oxo–1,3–oxazolidin–5–il)benzonitrilo (56 mg, 0,17 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (1,0 mL) y la reacción se agitó a 90 ºC durante 1 hora. La purificación por LCMS preparativa (pH 10) usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) dio el compuesto deseados como pico 1 (racémico mezcla de dos diastereómeros) LCMS calculada para $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 442,1; exp.: 442,1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8,17 (s, 1 H), 8,00 (br s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 6,25 (m, 1 H), 5,92 (m, 1 H), 3,90 (m, 3 H), 3,57 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 1,75 (m, 3 H), 1,40 (m, 3 H); pico 2 (racémico mezcla de 2 diastereómeros):

LCMS calculada para $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 442,1; exp.: 442,1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8,12 (s, 1 H), 8,00 (br s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 6,23 (m, 1 H), 5,96 (m, 1 H), 3,85 (m, 3 H), 3,58 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 1,75 (m, 3 H), 1,40 (m, 3 H).

La purificación quiral de pico 2 (racémico mezcla de dos diastereómeros) en Phenomenex Lux Cellulose–1, 21,2 x 250 mm, 5 micrones de tamaño de partícula a 18 mL/min usando 20% de etanol en hexanos dio pico 3 y pico 4. pico 3, tiempo de retención = 12,22 minutos (enantiómero simple): LCMS calculada para $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 442,1; exp.: 442,1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8,12 (s, 1 H), 7,98 (br s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 6,23 (m, 1 H), 5,96 (m, 1 H), 3,85 (m, 3 H), 3,58 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 1,75 (m, 3 H), 1,40 (m, 3 H). Pico 4, tiempo de retención = 16,25 minutos (enantiómero simple). LCMS calculada para $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 442,1; exp.: 442,1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8,12 (s, 1 H), 7,98 (br s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 6,23 (m, 1 H), 5,96 (m, 1 H), 3,85 (m, 3 H), 3,58 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 1,75 (m, 3 H), 1,40 (m,

3 H).

Ejemplo 324. 6–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}morfolin–3–ona



Etapa 1. *1–(5–Cloro–2–metoxi–4–metil–3–vinilfenil)etanona*

Una mezcla de 1–(3–bromo–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etanona (2,6 g, 9,5 mmol), 4,4,5,5–tetrametil–2–vinil–1,3,2–dioxaborolano (1,9 mL, 11 mmol), [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (400 mg, 0,5 mmol) y carbonato de potasio (4,0 g, 29 mmol) en 1,4–dioxano (60 mL) y agua (30 mL). La mezcla resultante se calentó a 80 ºC durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La purificación on a gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos (0–20%) dio el compuesto deseado, 2,0 g, 94%. LCMS calculada para $C_{12}H_{14}ClO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 225,1; exp.: 225,1.

Etapa 2. [2–(3–acetil–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–2–hidroxietil]carbamato de ter–butilo

0,2 M de tetraóxido osmio en agua (1 mL) se añadió a una solución de [(4–clorobenzoil)oxi]carbamato de ter–butilo (2,0 g, 7,2 mmol) (Ref. Lawrence Harris, J. Org. Chem, 2011, 76, 358–372) en acetonitrilo (22 mL) y se agitó durante 10 minutos. 1–(5–Cloro–2–metoxi–4–metil–3–vinilfenil)etanona (1,1 g, 4,8 mmol) as una solución en acetonitrilo (22 mL) se añadió a la solución de carbamato seguido de la adición de agua (5 mL). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con disulfito dipotásico saturado 10 M en agua (25 mL) y se agitó durante 5 minutos. El agua se añadió a la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de capa orgánica se lavaron con solución de bicarbonato de sodio saturada, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. La purificación en gel de sílice usando acetato de etilo en hexano (0–100%) dio el

compuesto deseado como una mezcla racémica, 1,2 g, 69%. LCMS calculada para $C_{17}H_{24}ClNO_5Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 380,1; exp.: 380,1. ^1H RMN (500 MHz, DMSO–*d6*): δ 7,48 (s, 1 H), 6,80 (m, 1 H), 5,50 (br s, 1 H), 5,20 (br s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,32 (m, 1 H), 3,22 (m, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 1,32 (s, 9 H).

La purificación quiral en ChiralPak AD–H, 20 x 250 mm (Chiral Technologies), 5 micrones de tamaño de partícula, una tasa de flujo de 18 mL/min usando 8% de etanol en hexanos dio el pico 1 (enantiómero simple) (tiempo de retención = 9,86 minutos) y pico 2 (enantiómero simple) (tiempo de retención = 11,47 minutos).

Etapa 3. *N–[2–(3–Acetil–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–2–hidroxietil]–2–cloro*acetamida

[2–(3–acetil–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–2–hidroxietil]carbamato de ter–butilo (170 mg, 0,47 mmol) (pico 1 de la etapa 2) se trató con cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4–dioxano (12 mL) durante 15 minutos. Los solventes se evaporaron, cloruro de metileno (6 mL) y trietilamina (200 µL, 1,4 mmol) se añadieron y la mezcla se enfrió hasta 0 ºC. Cloruro de cloroacetilo (45 µL, 0,56 mmol) se añadió lentamente y se agitó durante 10 minutos a 0 ºC. Los solventes se evaporaron hasta sequedad. El agua se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar el residuo crudo en forma de un enantiómero individual. LCMS calculada para $C_{14}H_{17}Cl_2NO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 356,1; exp.: 356,1.

Etapa 4. *6–(3–Acetil–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)morfolin–3–ona*

A una solución de *N*–[2–(3–acetil–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–2–hidroxietil]–2–cloroacetamida (170 mg, 0,50 mmol) (enantiómero simple de la etapa 3) en tetrahidrofurano (4 mL) enfriada a 0 ºC, una mezcla de hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral; 39 mg, 1,0 mmol) se añadió y se agitó durante 1 hora. La reacción se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar el residuo crudo como un enantiómero individual, 61 mg, 41%. LCMS calculada para $C_{14}H_{17}ClNO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 298,1; exp.: 298,1.

Etapa 5. *6–[3–Cloro–5–(1–hidroxietil)–6–metoxi–2–metilfenil]morfolin–3–ona*

A una solución de 6–(3–acetil–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)morfolin–

3–ona (27 mg, 0,090 mmol) (enantiómero simple de la etapa 4) en metanol (2 mL) se añadió tetrahidroborato de sodio (6,8 mg, 0,18 mmol) a 0 ºC y se agitó durante 1 hora. La purificación por LCMS preparativa (pH 10) dio el compuesto deseado como una mezcla racémica de dos diastereómeros, 20 mg, 76%. LCMS calculada para $C_{14}H_{17}ClNO_3$ $(M–OH)^+$: m/z = 282,1; exp.: 282,1.

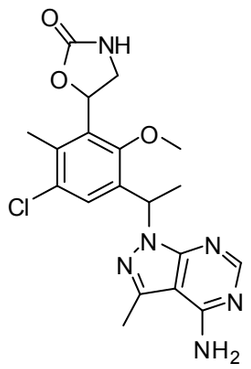
Etapa 6. *6–[3–Cloro–5–(1–cloroetil)–6–metoxi–2–metilfenil]morfolin–3–ona*

Una mezcla de cloruro de tionilo (15 µL, 0,21 mmol) y *N,N*–dimetilformamida (10,0 µL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Una solución de 6–[3–cloro–5–(1–hidroxietil)–6–metoxi–2–metilfenil]morfolin–3–ona (19,0 mg, 0,0634 mmol) (racémico mezcla de dos diastereómeros de la etapa 5) en cloruro de metileno (1,0 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto deseado como una mezcla racémica de dos diastereómeros, 19 mg, 94%. LCMS calculada para $C_{14}H_{17}ClNO_3$ $(M–Cl)^+$: m/z = 282,1; exp.: 282,1.

Etapa 7. *6–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}morfolin–3–ona*

Una mezcla de 6–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–metoxi–2–metilfenil]morfolin–3–ona (19,0 mg, 0,0597 mmol) (racémico mezcla de dos diastereómeros de la etapa 6) 3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (11 mg, 0,072 mmol), carbonato de cesio (29 mg, 0,090 mmol) y yoduro de potasio (0,99 mg, 0,006 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,19 mL) se calentó a 140 ºC durante 1 hora. La mezcla se diluyó con éter, se lavó con agua, se concentró y se purificó por LCMS preparativa (pH 10) usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar 2,5 mg, 10% de pico 1 (enantiómero simple, tiempo de retención 10,15 min): LCMS calculada para $C_{20}H_{24}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 431,2; exp.: 431,1 y 2,7 mg, 10% de pico 2 (enantiómero simple, tiempo de retención 10,76 min): LCMS calculada para $C_{20}H_{24}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 431,2; exp.: 431,1.

Ejemplo 325. 5–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–1,3–oxazolidin–2–ona



Etapa 1. *5–(3–Acetil–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–1,3–oxazolidin–2–ona*

A una solución de [2–(3–acetil–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–2–hidroxietil]carbamato de ter–butilo (140 mg, 0,40 mmol) (pico 1, enantiómero simple de la etapa 2, Ejemplo 324) en tetrahidrofurano (2,5 mL), *N,N*–diisopropiletilamina (0,35 mL, 2,0 mmol) y *N,N*–carbonildiimidazol (130 mg, 0,80 mmol). La reacción se calentó a reflujo a 70 ºC durante 10 minutos. La reacción se evaporó hasta sequedad. La purificación en gel de sílice usando (0–50%) acetato de etilo en hexano dio el compuesto deseado en forma de un enantiómero individual, 78 mg, 69%. LCMS calculada para $C_{13}H_{15}ClNO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 284,1; exp.: 284,1.

Etapa 2. *5–[3–Cloro–5–(1–hidroxietil)–6–metoxi–2–metilfenil]–1,3–oxazolidin–2–ona*

A una solución de 5–(3–acetil–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–1,3–oxazolidin–2–ona (21 mg, 0,072 mmol) (enantiómero simple de la etapa 1) en metanol (1 mL) se añadió tetrahidroborato de sodio (5,5 mg, 0,14 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 hora. Se diluyó con metanol y se purificó en LCMS preparativa usando pH 10 buffer para dar el compuesto deseado como una mezcla racémica de dos diastereómeros, 17 mg, 83%. LCMS calculada para $C_{13}H_{15}ClNO_3$ $(M–OH)^+$: m/z = 268,1; exp.: 268,1.

Etapa 3. *5–[3–Cloro–5–(1–cloroetil)–6–metoxi–2–metilfenil]–1,3–oxazolidin–2–ona*

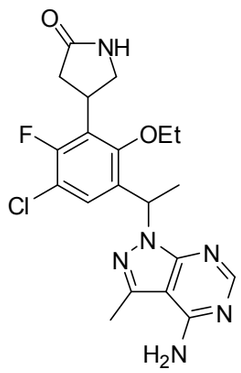
Una mezcla de cloruro cianúrico (16 mg, 0,084 mmol) y *N,N*–dimetilformamida (15 µL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Una solución de 5–[3–cloro–5–(1–hidroxietil)–6–metoxi–2–metilfenil]–1,3–oxazolidin–2–ona (16 mg, 0,056 mmol) (racémico mezcla de dos diastereómeros de la etapa 2) en cloruro de metileno (0,3 mL) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El cloruro de tionilo

(12 µL, 0,17 mmol) se añadió y se agitó durante 10 min. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto deseado como una mezcla racémica de dos diastereómeros, 17 mg, 100%. LCMS calculada para $C_{13}H_{16}Cl_2NO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 304,0; exp.: 304,1.

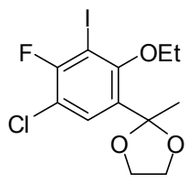
Etapa 4. *5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–1,3–oxazolidin–2–ona*

Una mezcla de 5–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–metoxi–2–metilfenil]–1,3–oxazolidin–2–ona (17 mg, 0,056 mmol) (racémico mezcla de dos diastereómeros de la etapa 3) 3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (10 mg, 0,067 mmol), carbonato de cesio (27 mg, 0,084 mmol) y yoduro de potasio (0,93 mg, 0,0056 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (0,18 mL) se calentó a 140 ºC durante 1 hora. La mezcla se diluyó con éter, se lavó con agua, se concentró y se purificó por LCMS preparativa (pH 10) para dar el compuesto deseado como una mezcla racémica de dos diastereómeros, 2,2 mg, 9%; LCMS calculada para $C_{19}H_{22}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 417,1; exp.: 417,1.

Ejemplos 345–348. Diastereoisómeros de 4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}pirrolidin–2–ona



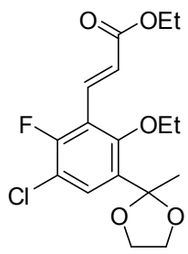
Etapa 1. 1–(5–Cloro–2–etoxi–3–iodo–4–metilfenil)etanol



Una solución de 1–(5–cloro–2–etoxi–4–fluoro–3–yodofenil)etanona (20,0 g, 58,4 mmol; Ejemplo 212, etapa 1) y 1,2–etanodiol (6,5 mL, 120 mmol) en

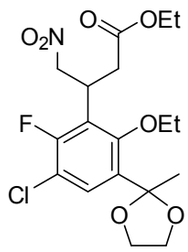
tolueno (190 mL) se trató con ácido *p*–toluensulfónico monohidrato (1,1 g, 5,8 mmol). El recipiente se equipó con una trampa de Dean–Stark que se llenó con tamices y se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió a una solución de bicarbonato de sodio saturada helada (250 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró en un aceite anaranjado crudo. El crudo material se purificó por cromatografía flash en columna usando acetato de etilo en hexanos (0% – 20%) para dar el producto deseado (22 g, 99%). LCMS para $C_{12}H_{14}ClFIO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 387,0; exp.: 386,9.

Etapa 2. *(2E)–3–[3–cloro–6–etoxi–2–fluoro–5–(2–metil–1,3–dioxolan–2–il)fenil]*acrilato de etilo



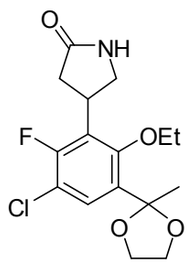
Una mezcla de 2–(5–cloro–2–etoxi–4–fluoro–3–yodofenil)–2–metil–1,3–dioxolano (22 g, 58 mmol) (de la Etapa 1), (2*E*)–3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)acrilato de etilo (16 mL, 70 mmol), y carbonato de potasio (24 g, 170 mmol) en 1,4–dioxano (230 mL) y agua (110 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se trató con complejo de [1,1'–bis (difenilfosfino\)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (2,4 g, 2,9 mmol), se desgasificó con nitrógeno durante otros 10 min y se calentó a 80 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo (300 mL). El filtrado se vertió en agua (400 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con más acetato de etilo (300 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en un sólido marrón crudo. El material crudo se purificó por cromatografía flash en columna usando acetato de etilo en hexanos (0% – 30%) para dar el producto deseado (20 g, 96%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 16,5, 0,9 Hz, 1H), 4,26 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,10 – 3,99 (m, 2H), 3,91 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,87 – 3,76 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS para $C_{17}H_{21}ClFO_5$ $(M+H)^+$: m/z = 359,1; exp.: 359,1.

Etapa 3. *3–[3–cloro–6–etoxi–2–fluoro–5–(2–metil–1,3–dioxolan–2–il)fenil]–4–nitrobutanoato de etilo*



Una solución de (2*E*)–3–[3–cloro–6–etoxi–2–fluoro–5–(2–metil–1,3–dioxolan–2–il)fenil]acrilato de etilo (10 g, 28 mmol) (de la Etapa 2) en nitrometano (100 mL) se trató con 1,8–diazabiciclo[5,4,0]undec–7–eno (4,6 mL, 31 mmol) y se agitó a 60 ºC durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (400 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en un aceite anaranjado crudo. El crudo material se purificó por cromatografía flash en columna usando acetato de etilo en hexanos (0% – 30%) para dar el producto deseado como una mezcla de enantiómeros (10,4 g, 89%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,82 (ddd, *J* = 12,5, 7,6, 1,4 Hz, 1H), 4,68 (dd, *J* = 12,5, 7,2 Hz, 1H), 4,54 – 4,40 (m, 1H), 4,15 – 3,90 (m, 6H), 3,89 – 3,75 (m, 2H), 2,85 (ddd, *J* = 16,0, 8,6, 1,4 Hz, 1H), 2,73 (dd, *J* = 16,1, 6,2 Hz, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,47 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS para $C_{18}H_{24}ClFNO_7$ $(M+H)^+$: m/z = 420,1; exp.: 420,1.

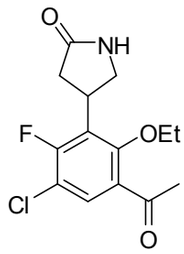
Etapa 4. *E*nantiómeros *4–[3–cloro–6–etoxi–2–fluoro–5–(2–metil–1,3–dioxolan–2–il)fenil]pirrolidin–2–ona*



Una suspensión de 3–[3–cloro–6–etoxi–2–fluoro–5–(2–metil–1,3–dioxolan–2–il)fenil]–4–nitrobutanoato de etilo (1,0 g, 2,4 mmol) (de la Etapa 3) en etanol (16 mL) se calentó hasta disolver el sólido. La solución se enfrió back hasta temperatura ambiente, se desgasificó con nitrógeno y se trató con una suspensión de níquel Raney 2800 en agua (1,5 mL). La mezcla de reacción se desgasificó otra vez con nitrógeno y se hidrogenó con un balón de hidrógeno

durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar el intermediario aminoéster (0,93 g, 100%). El intermediario aminoéster se disolvió en tolueno (12 mL) y se calentó a 110 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, en cuyo punto se precipitó un sólido de la solución. Esta mezcla se enfrió hasta 0 ºC, se agitó durante 30 min, se filtró, se lavó con tolueno frío y se secó para dar el producto deseado como una mezcla de enantiómeros (0,61 g, 75%). LCMS para $C_{16}H_{20}ClFNO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 344,1; exp.: 344,1. La mezcla de enantiómeros se separó por HPLC quiral para dar los enantiómeros individuales como pico 1 y pico 2 (RT = 5,39 min y 7,01 min, respectivamente; Phenomenex Lux Cellulose C–1, 21,2 x 250 mm, 5 micrones de tamaño de partícula, eluyendo con 20% de etanol en hexanos a 18 mL/min).

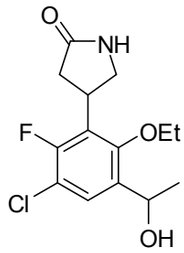
Etapa 5. *E*nantiómeros *de 4–(3–acetil–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)pirrolidin–2–ona*



Los enantiómeros separados de la etapa 4 se procesaron cada uno de forma individual en los compuestos finales. Una solución de 4–[3–cloro–6–etoxi–2–fluoro–5–(2–metil–1,3–dioxolan–2–il)fenil]pirrolidin–2–ona (1,7 g, 5,0 mmol) (de la Etapa 4) en metanol (17 mL) se trató con 6,0 M cloruro de hidrógeno en agua (11 mL, 69 mmol) gota a gota y se agitó 20 ºC durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución de bicarbonato de sodio saturada helada (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para dar los productos deseados [del pico 1 (1,5 g, 99%); del pico 2 (1,5 g, 99%)] que se usaron sin ulterior purificación. Del pico 1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 7,84 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,16 – 3,99 (m, 1H), 3,83 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,65 – 3,54 (m, 1H), 3,30 – 3,23 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,33 (dd, *J* = 16,8, 8,4 Hz, 1H), 1,30 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LCMS para $C_{14}H_{16}ClFNO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 300,1; exp.: 300,0. Del pico 2: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 7,84 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,13 – 4,00 (m, 1H), 3,87 – 3,77 (m, 2H), 3,65 – 3,55 (m, 1H), 3,31 – 3,23 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,32 (ddd, *J* = 16,9, 8,4, 1,6 Hz, 1H),

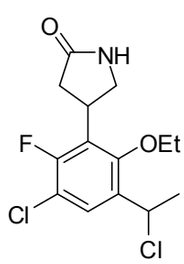
1,30 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LCMS para $C_{14}H_{16}ClFNO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 300,1; exp.: 300,1.

Etapa 6. *Diastereo*isómeros *de 4–[3–cloro–6–etoxi–2–fluoro–5–(1–hidroxietil)fenil]pirrolidin–2–ona*



Los enantiómeros de la etapa 5 se procesaron cada uno de forma individual en los productos finales. Una solución de 4–(3–acetil–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)pirrolidin–2–ona (0,402 g, 1,34 mmol) (de la Etapa 5) en metanol anhidro (6,7 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se trató con tetrahidroborato de sodio (0,10 g, 2,7 mmol) y se agitó a 0° C durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó con agua a 0 ºC y se vertió en agua (50 mL)/acetato de etilo (100 mL) mientras se agitaba. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y la capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo adicional (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para dar espumas blancas. El crudo material se purificó por cromatografía flash en columna usando acetonitrilo (que contenía 7% de metanol) en diclorometano (0% – 100%) para dar los productos deseados como mezclas de diastereoisómeros [del pico 1 (0,40 g, 99%); del pico 2 (0,40 g, 99%)]. Del pico 1: LCMS para $C_{14}H_{18}ClFNO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 302,1; exp.: 302,0. Del pico 2: LCMS para $C_{14}H_{18}ClFNO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 302,1; exp.: 302,1.

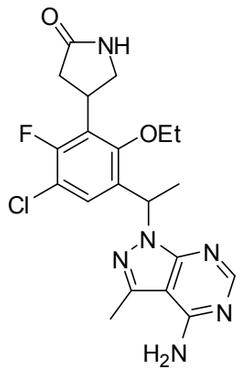
Etapa 7. *Diastereo*isómeros *de 4–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–etoxi–2–fluorofenil]pirrolidin–2–ona*



La mezcla de diastereoisómeros de la etapa 6 se procesó en cada caso de forma individual en los productos finales. Una solución de 4–[3–cloro–6–

etoxi–2–fluoro–5–(1–hidroxietil)fenil]pirrolidin–2–ona (0,41 g, 1,4 mmol) (de la Etapa 6) en cloruro de metileno (12 mL) se trató con *N*,*N*–dimetilformamida (0,011 mL, 0,14 mmol) seguido de cloruro de tionilo (0,21 mL, 2,9 mmol) gota a gota y se agitó a 20 ºC durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución helada de bicarbonato de sodio saturada y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar los productos deseados [del pico 1 (0,38 g, 87%); del pico 2 (0,39 g, 89%)] junto con 17–18% del estireno que se formó a partir de la eliminación de cloruro. Estas mezclas se usaron sin ulterior purificación. Del pico 1: LCMS para $C_{14}H_{17}Cl_2FNO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 320,1; exp.: 320,0. Del pico 2: LCMS para $C_{14}H_{17}Cl_2FNO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 320,1; exp.: 320,0.

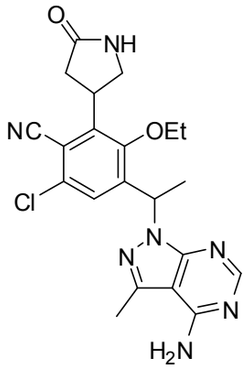
Etapa 8. *Diastereo*isómeros *de 4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}pirrolidin–2–ona*



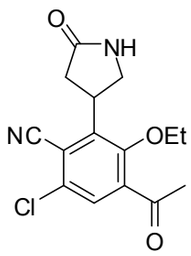
La mezcla de diastereoisómeros de la etapa 7 se procesó en cada caso de forma individual en los productos finales. Una mezcla de 4–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–etoxi–2–fluorofenil]pirrolidin–2–ona (0,36 g, 1,1 mmol) (de la Etapa 7), 3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (0,19 g, 1,3 mmol), carbonato de cesio (0,54 g, 1,7 mmol) y yoduro de potasio (18 mg, 0,11 mmol) en *N*,*N*–dimetilformamida (7,4 mL) se calentó a 100 ^oC durante 4,5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) para dar una mezcla de diastereoisómero ((S)–4–(3–((S)–1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)pirrolidin–2–ona; (R)–4–(3–((S)–1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)pirrolidin–2–ona; (S)–4–(3–((R)–1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)pirrolidin–2–ona; y (R)–4–(3–((R)–1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–etoxi–6–

fluorofenil)pirrolidin–2–ona). La mezcla de diastereoisómeros se purificó por LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 60 mL/min) para dar los productos deseados [del pico 1 se aislaron pico A (compuesto 345) (0,13 g, 54%) y pico B (compuesto 346) (0,11 g, 46%); del pico 2 se aislaron pico A (compuesto 347) (0,15 g, 63%) y pico B (compuesto 348) (0,14 g, 55%)]. Compuesto 346: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,30 (br s, 1H), 6,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,05 – 3,90 (m, 1H), 3,88 – 3,78 (m, 2H), 3,63 – 3,53 (m, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,38 – 2,21 (m, 1H), 1,70 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,39 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS para $C_{20}H_{23}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 433,2; exp.: 433,1. Compuesto 347: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO–d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,26 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,04 – 3,94 (m, 1H), 3,93 – 3,85 (m, 1H), 3,84 – 3,77 (m, 1H), 3,61 – 3,53 (m, 1H), 3,27 – 3,22 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,30 (dd, *J* = 18,1, 8,6 Hz, 1H), 1,71 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,40 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS para $C_{20}H_{23}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 433,2; exp.: 433,1.

Ejemplos 349–352. Diastereoisómeros de 4–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–(5–oxopirrolidin–3–il)benzonitrilo

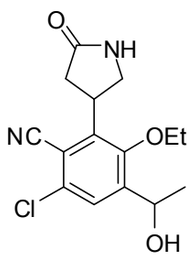


Etapa 1. *E*nantiómeros *de 4–acetil–6–cloro–3–etoxi–2–(5–oxopirrolidin–3–il)benzonitrilo*



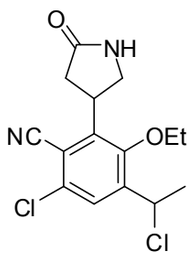
Una mezcla racémica de 4–(3–acetil–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)pirrolidin–2–ona (0,20 g, 0,67 mmol) (del Ejemplo 345, Etapa 5) y cianuro de sodio (0,057 g, 1,2 mmol) en dimetilsulfóxido (1,5 mL) se agitó a 80 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (35 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para dar un residuo crudo. El crudo material se purificó por cromatografía flash en columna usando éter (que contenía 10% de metanol) en hexanos (0% – 100%) para dar el producto deseado (0,15 g, 71%) como una mezcla de enantiómeros. LCMS para $C_{15}H_{16}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 307,1; exp.: 307,0. La mezcla de enantiómeros se separó por HPLC quiral para dar los enantiómeros individuales como pico 1 y pico 2 (RT = 5,00 min y 10,4 min; Phenomenex Lux Cellulose C–2, 21,2 x 250 mm, 5 micrones de tamaño de partícula, eluyendo con 60% de etanol en hexanos a 18 mL/min).

Etapa 2. *Diastereo*isómeros *de 6–cloro–3–etoxi–4–(1–hidroxietil)–2–(5–oxopirrolidin–3–il)benzonitrilo*



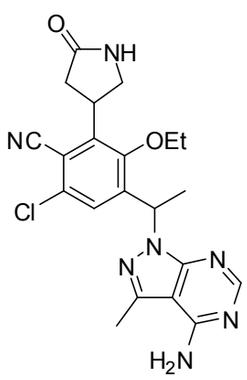
Los enantiómeros de la etapa 1 se procesaron cada uno de forma individual en los productos finales. Una solución de 4–acetil–6–cloro–3–etoxi–2–(5–oxopirrolidin–3–il)benzonitrilo (del pico 1: 0,83 g, 2,7 mmol; del pico 2: 0,86 g, 2,8 mmol) en metanol anhidro (14 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se trató con tetrahidroborato de sodio (0,20 g, 5,4 mmol) y se agitó a 0° C durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó con agua a 0 ºC y se vertió en agua (50 mL)/ acetato de etilo (100 mL) mientras se agitaba. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y la capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo adicional (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para dar los productos deseados como mezclas de diastereoisómeros [del pico 1 (0,83 g, 99%); del pico 2 (0,87 g, 99%)]. Del pico 1: LCMS para $C_{15}H_{18}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 309,1; exp.: 309,1. Del pico 2: LCMS para $C_{15}H_{18}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 309,1; exp.: 309,1.

Etapa 3. *Diastereo*isómeros *de 6–cloro–4–(1–cloroetil)–3–etoxi–2–(5–oxopirrolidin–3–il)benzonitrilo*



La mezcla de diastereoisómeros de la etapa 2 se procesaron cada uno de forma individual en los productos finales. Una solución de 6–cloro–3–etoxi–4–(1–hidroxietil)–2–(5–oxopirrolidin–3–il)benzonitrilo (del pico 1: 0,83 g, 2,7 mmol; del pico 2: 0,87 g, 2,8 mmol) en cloruro de metileno (23 mL) se trató con *N*,*N*–dimetilformamida (0,021 mL, 0,27 mmol) seguido de cloruro de tionilo (0,490 mL, 6,72 mmol) gota a gota y se agitó a 20 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución helada de bicarbonato de sodio saturada y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar los productos deseados como mezclas de diastereoisómeros [del pico 1 (0,85 g, 97%); del pico 2 (0,90 g, 98%)]. Estas mezclas se usaron sin ulterior purificación. Del pico 1: LCMS para $C_{15}H_{17}Cl_2N_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 327,1; exp.: 327,1. Del pico 2: LCMS para $C_{15}H_{17}Cl_2N_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 327,1; exp.: 327,1.

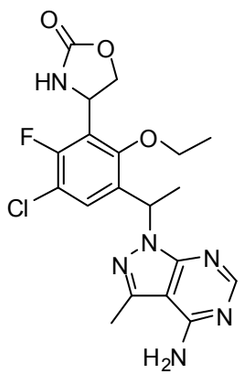
Etapa 4. *Diastereo*isómeros *de 4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–(5–oxopirrolidin–3–il)benzonitrilo*



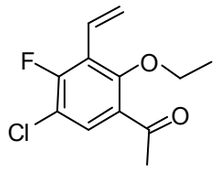
La mezcla de diastereoisómeros de la etapa 3 se procesó en cada caso de forma individual. Una mezcla de 6–cloro–4–(1–cloroetil)–3–etoxi–2–(5–oxopirrolidin–3–il)benzonitrilo (del pico 1: 0,85 g, 2,6 mmol; del pico 2: 0,89 g, 2,7 mmol), 3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (0,46 g, 3,1 mmol), carbonato de cesio (1,3 g, 3,9 mmol) y yoduro de potasio (43 mg, 0,26 mmol) en *N*,*N*–dimetilformamida (17 mL, 220 mmol) se calentó a 90 ^{o}C durante 3 h.

La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL)/acetato de etilo (100 mL) y se filtró a través de Celite para eliminar los sólidos negros. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para dar espumas blancas. El crudo material se purificó por cromatografía flash en columna usando metanol en diclorometano (0% – 20%) para dar los productos deseados como mezclas de diastereoisómeros [del pico 1 (0,49 g, 43%); del pico 2 (0,53 g, 44%)]. Análisis de HPLC quiral analítico de los diastereoisómeros del pico 1 reveló una mezcla de cuatro picos en lugar de los dos deseados debido a epimerización. El análisis de los diastereoisómeros del pico 2 también reveló cuatro picos. Ambos grupos de mezclas se combinaron y se purificaron por HPLC quiral para dar cuatro picos individuales (RT = 6,41 min, 8,13 min, 9,93 min, 14,4 min; Phenomenex Lux Cellulose C–2, 21,2 x 250 mm, 5 micrones de tamaño de partícula, eluyendo con 60% de etanol en hexanos a 18 mL/min). Los compuestos de pico 1 (compuesto 351), pico 2 (compuesto 349), pico 3 (compuesto 352) y pico 4 (compuesto 350) luego se ensayaron en los ensayos de los Ejemplos A3 y B2. Compuesto 349: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO–d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,30 (br s, 2H), 6,26 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,32 – 4,20 (m, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,90 – 3,81 (m, 1H), 3,65 – 3,59 (m, 1H), 3,49 – 3,42 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,74 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,43 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS para $C_{21}H_{23}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 440,2; exp.: 440,2. Compuesto 352: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO–d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,30 (br s, 2H), 6,26 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,32 – 4,19 (m, 1H), 3,97 – 3,82 (m, 2H), 3,67 – 3,59 (m, 1H), 3,49 – 3,40 (m, 1H), 2,59 – 2,52 (m, 3H), 1,73 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,42 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS para $C_{21}H_{23}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 440,2; exp.: 440,2.

Ejemplos 353 y 354. Diastereómeros de 4–{3–[1–(4–amino–3–metil–*1H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}–1,3–oxazolidin–2–ona

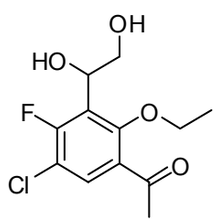


Etapa 1: *1–(5–Cloro–2–etoxi–4–fluoro–3–vinilfenil)etanona*



Una mezcla de 1–(5–cloro–2–etoxi–4–fluoro–3–yodofenil)etanona (13,3 g, 38,8 mmol) (del Ejemplo 139, Etapa 1), 4,4,5,5–tetrametil–2–vinil–1,3,2–dioxaborolano (7,9 mL, 46 mmol), [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (1,0 g, 1,0 mmol) y carbonato de potasio (16 g, 120 mmol) en 1,4–dioxano (200 mL) y agua (100 mL) se calentó a 80 ºC durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación en gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos (0–30%) dio el compuesto deseado, 7,0 g, 74%. LCMS calculada para $C_{12}H_{13}ClFO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 243,0; exp.: 243,1.

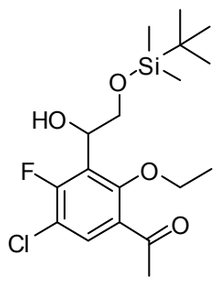
Etapa 2: *1–[5–Cloro–3–(1,2–dihidroxietil)–2–etoxi–4–fluorofenil]etanona*



AD–mix–alfa (5,8 g, 7,3 mmol) (Aldrich #392758) se agitó en alcohol ter–butílico (21 mL) con agua (21 mL) durante 15 minutos. 1–(5–cloro–2–etoxi–4–fluoro–3–vinilfenil)etanona (1,0 g, 4,1 mmol) (de la Etapa 1) se añadió y la suspensión se agitó durante 16 horas. Sulfito de sodio (6,2 g, 49 mmol) se añadió y la suspensión se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. La purificación en gel de

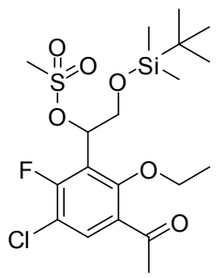
sílice usando acetato de etilo en hexanos (0–80%) dio el compuesto deseado como una mezcla racémica, 900 mg, 80%. La purificación quiral en Phenomenex Lux Cellulose C–2, 21,2 x 250 mm (Chiral Technologies), 5 micrones de tamaño de partícula, una tasa de flujo de 18 mL/min usando 20% de etanol en hexanos dio pico 1 (enantiómero simple) (tiempo de retención = 7,88 minutos) y pico 2 (enantiómero simple) (tiempo de retención = 11 minutos); el enantiómero deseado era el pico 2. LCMS calculada para $C_{12}H_{13}ClFO_3$ $(M–OH)^+$: m/z = 259,1; exp.: 259,1.

Etapa 3: *1–[3–(2–{[*ter–*Butil(dimetil)silil]oxi}–1–hidroxietil)–5–cloro–2–etoxi–4–fluorofenil]etanona*



1–[5–Cloro–3–(1,2–dihidroxietil)–2–etoxi–4–fluorofenil]etanona (700 mg, 2 mmol) (de la Etapa 2, pico 2) se agitó en 1,2–dicloroetano (6 mL) con *N,N*–diisopropiletilamina (4,0 mL, 23 mmol) y una solución 1,0 M s de cloruro de ter–butildimetilsililo en 1,2–dicloroetano (7,6 mL) se añadió. La mezcla se calentó hasta 80 ºC durante 3 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. La evaporación y la purificación en gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos (0–50%) dio el compuesto deseado 800 mg, 80%. LCMS calculada para $C_{18}H_{28}ClFO_4SiNa$ $(M+Na)^+$: m/z = 413,1; exp.: 413,1.

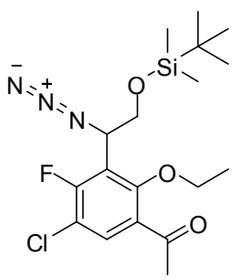
Etapa 4: *1–(3–Acetil–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)–2–{[*ter–*butil(dimetil)silil]oxi}etil metansulfonato*



1–[3–(2–{[ter–Butil(dimetil)silil]oxi}–1–hidroxietil)–5–cloro–2–etoxi–4–fluorofenil]etanona (700 mg, 2,0 mmol) (de la Etapa 3) se agitó en 1,2–dicloroetano (15 mL) con trietilamina (2,0 mL, 14 mmol) y anhídrido

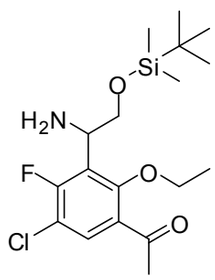
metansulfónico (670 mg, 3,8 mmol) a temperatura ambiente 1,5 horas. La mezcla se vertió en salmuera y se extrajo con diclorometano. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto deseado 830 mg, 100%. LCMS calculada para $C_{18}H_{27}ClFO_3Si$ $(M–OMs)^+$: m/z = 373,1; exp.: 373,1.

Etapa 5: *1–[3–(1–Azido–2–{[*ter*–butil(dimetil)silil]oxi}etil)–5–cloro–2–etoxi–4–fluorofenil]etanona*



1–(3–Acetil–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)–2–{[ter–butil(dimetil)silil]oxi}etil metansulfonato (0,83 g, 1,77 mmol) (de la Etapa 4) se agitó en dimetilsulfóxido (10 mL) y azida sódica (0,12 g, 1,8 mmol) se añadió. La mezcla se calentó hasta 50 ºC durante 1 hora y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se vertió en salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto deseado 736 mg, 100%. LCMS calculada para $C_{18}H_{27}ClFN_3O_3SiNa$ $(M+Na)^+$: m/z = 438,1; exp.: 438,1.

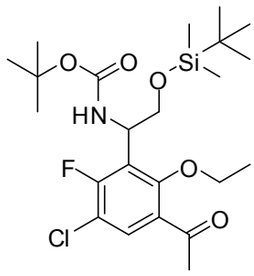
Etapa 6: *1–[3–(1–Amino–2–{[*ter*–butil(dimetil)silil]oxi}etil)–5–cloro–2–etoxi–4–fluorofenil]etanona*



1–[3–(1–Azido–2–{[ter–butil(dimetil)silil]oxi}etil)–5–cloro–2–etoxi–4–fluorofenil]etanona (750 mg, 1,8 mmol) (de la Etapa 5) se agitó en tetrahidrofurano (10 mL) con agua (0,33 mL) y trifenilfosfina se añadió. La mezcla se calentó hasta 60 ºC durante 2 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Salmuera se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para

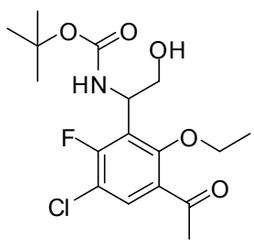
dar el compuesto deseado 700 mg, 100 %. LCMS calculada para $C_{18}H_{30}ClFNO_3Si$ $(M+H)^+$: m/z = 390,2; exp.: 390,2.

Etapa 7: (1–(3–acetil–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)–2–{[ter–butil(dimetil)silil]oxi}etil)carbamato de ter–butilo



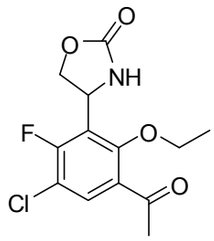
1–[3–(1–Amino–2–{[ter–butil(dimetil)silil]oxi}etil)–5–cloro–2–etoxi–4–fluorofenil]etanona (700 mg, 2,0 mmol) (de la Etapa 6) se agitó en tetrahidrofurano (30 mL) con di–ter–butildicarbonato (780 mg, 3,6 mmol) y *N,N*–diisopropiletilamina (0,94 mL, 5,4 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente 30 minutos. Salmuera se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. La purificación en gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos (0–30%) dio el compuesto deseado 550 mg, 60 %. LCMS calculada para $C_{23}H_{37}ClFNO_5SiNa$ $(M+Na)^+$: m/z = 512,2; exp.: 512,2.

Etapa 8: [1–(3–acetil–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)–2–hidroxietil]carbamato de ter–butilo



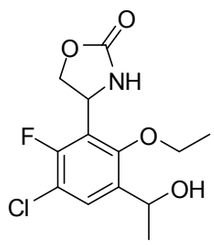
(1–(3–acetil–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)–2–{[ter–butil(dimetil)silil]oxi}etil)carbamato de *ter*–butilo (500 mg, 1,0 mmol) (de la Etapa 7) se agitó en tetrahidrofurano (10 mL) y una solución 1,0 M de fluoruro de tetra–n–butilamonio en tetrahidrofurano (1,5 mL) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente 30 minutos y se evaporó. La purificación en gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos (0–50%) dio el compuesto deseado 238 mg, 60 %. LCMS calculada para $C_{17}H_{23}ClFNO_5Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 398,1; exp.: 398,1.

Etapa 9: *4–(3–Acetil–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)–1,3–oxazolidin–2–ona*



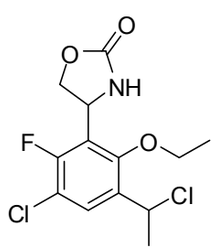
[1–(3–acetil–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)–2–hidroxietil]carbamato de ter–butilo (234 mg, 0,62 mmol) (de la Etapa 8) se disolvió en 1,2–dicloroetano (12 mL) y una solución de 2,0 M de fosgeno en tolueno (0,93 mL) se añadió. La mezcla se calentó hasta 80 ºC durante 1,5 horas. La evaporación y la purificación en gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos (0–85%) dio el compuesto deseado, 175 mg, 93%. LCMS calculada para $C_{13}H_{14}ClFNO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 302,1; exp.: 302,1.

Etapa 10: *4–[3–cloro–6–etoxi–2–fluoro–5–(1–hidroxietil)fenil]–1,3–oxazolidin–2–ona*



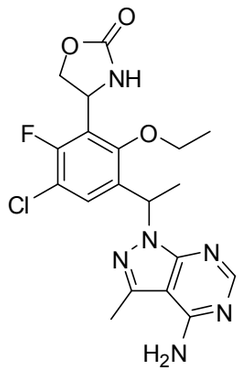
4–(3–Acetil–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)–1,3–oxazolidin–2–ona (175 mg, 0,58 mmol) se agitó en metanol (10 mL) a 0 ºC y tetrahidroborato de sodio (33 mg, 0,87 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente 1 hora y se evaporó. El agua se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para dar una mezcla aproximada 1:1 de diastereómeros, 175 mg, 99%. LCMS calculada para $C_{13}H_{15}ClFNO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 326,1; exp.: 326,1.

Etapa 11: *4–[3–cloro–5–(cloroetil)–6–etoxi–2–fluorofenil]–1,3–oxazolidin–2–ona*



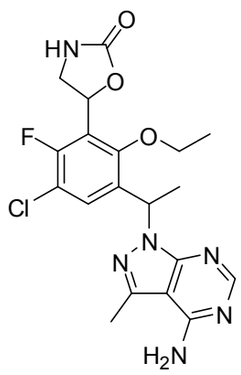
4–[3–cloro–6–etoxi–2–fluoro–5–(1–hidroxietil)fenil]–1,3–oxazolidin–2–ona (150 mg, 0,49 mmol) (de la Etapa 10) se agitó en diclorometano (4 mL) con *N,N*–dimetilformamida (96 µL) y cloruro de tionilo (110 µL, 1,5 mmol) se añadió. La mezcla se evaporó. El agua se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto deseado, 159 mg, 100%.

Etapa 12: *4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}–1,3–oxazolidin–2–ona*

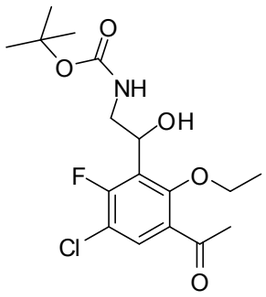


4–[3–cloro–5–(cloroetil)–6–etoxi–2–fluorofenil]–1,3–oxazolidin–2–ona (160 mg, 0,50 mmol) (de la Etapa 11) se agitó en *N,N*–dimetilformamida (21 mL) con carbonato de cesio (324 mg, 0,99 mmol) y 3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–4–amina (89 mg, 0,60 mmol) se añadió. La mezcla se calentó hasta 80 ºC durante 1,5 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. La purificación por LCMS preparativa (pH 10) usando RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) separó los dos diastereómeros (pico 1 [compuesto 353] Rt = 4,9 min. y pico 2 [compuesto 354] Rt = 5,6 min.); proporcionando el compuesto 354 como el enantiómero simple deseado, 28 mg, 13%. Pico 2: LCMS calculada para $C_{19}H_{21}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 435,1; exp.: 435,1. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,15 (s, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 6,31 (m, 1 H), 5,39 (m, 1 H), 4,79 (m, 1 H), 4,40 (m, 1 H), 3,95 (m, 1 H), 3,80 (m, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 1,80 (m, 3 H), 1,40 (m, 3 H).

Ejemplos 355–358. Diastereómeros de 5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}–1,3–oxazolidin–2–ona

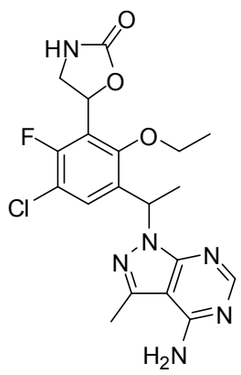


Etapa 1: *[2–(3–acetil–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)–2–hidroxietil]carbamato de* ter–*butilo*



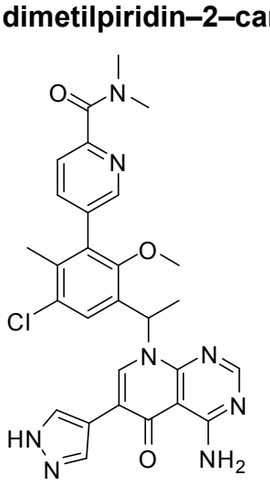
0,2 M tetraóxido de osmio en agua (10 mL) se añadió a una solución de [(4–clorobenzoil)oxi]carbamato de ter–butilo (Lawrence Harris*, J. Org. Chem*, **2011**, 76, 358–372). (19 g, 70 mmol) en acetonitrilo (210 mL) y se agitó durante 10 minutos. 1–(5–cloro–2–etoxi–4–fluoro–3–vinilfenil)etanona (11,2 g, 46 mmol) (del Ejemplo 353, Etapa 1) en forma de una solución en acetonitrilo (210 mL) se añadió a la solución de carbamato seguido de la adición de agua (50 mL) y la reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con disulfito dipotásico saturado 10 M en agua (240 mL) y se agitó durante 5 minutos. El agua se añadió y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con solución de bicarbonato de sodio saturada, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La purificación en gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos (0–100%) dio el compuesto deseado como una mezcla racémica, 16,6 g, 95%. LCMS calculada para $C_{17}H_{23}ClFNO_5Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 398,1; exp.: 398,0.

Etapa 2: *5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}–1,3–oxazolidin–2–ona*



El enantiómero simple deseado (pico 3) se preparó usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 353 (etapas 8–12), excepto en que el intermediario de la etapa 1 en este ejemplo era racémico y así, se produjo la separación final de los cuatro diastereómeros en la etapa 12. La purificación quiral en Phenomenex Lux Cellulose C–4, 21 x 250 mm (Chiral Technologies), 5 micrones de tamaño de partícula, una tasa de flujo de 18 mL/min usando 30% de etanol en hexanos dio el pico 1: compuesto 355 (enantiómero simple) (tiempo de retención = 12,7 minutos), pico 2: compuesto 356 (enantiómero simple) (tiempo de retención = 14,2 minutos), pico 3: compuesto 357 (enantiómero simple) (tiempo de retención = 20,3 minutos) y pico 4: compuesto 358 (enantiómero simple) (tiempo de retención = 28,9 minutos); el enantiómero más activo era el pico 3. LCMS calculada para $C_{19}H_{21}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 435,1; exp.: 435,1. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO–*d*$_6$): δ 8,15 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,26 (bs, 1 H), 6,23 (m, 1 H), 5,84 (t, 1 H), 3,92 (m, 1 H), 3,83 (m, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 1,75 (d, 3 H), 1,40 (m, 3 H).

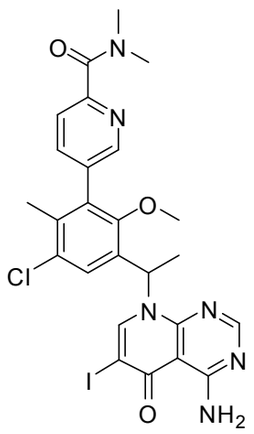
Ejemplo 359. 5–(3–{1–[4–Amino–5–oxo–6–(1*H*–pirazol–4–il)pirido[2,3–d]pirimidin–8(5*H*)–il]etil}–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–*N*,*N*–dimetilpiridin–2–carboxamido



Etapa 1. 4–Amino–6–yodopirido[2,3–d]pirimidin–5(8H)–ona

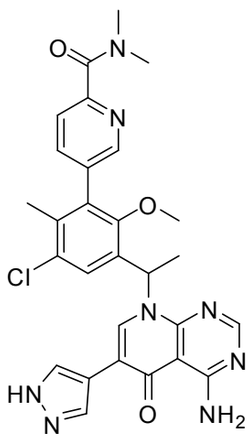
A una suspensión de 4–aminopirido[2,3–d]pirimidin–5(8H)–ona (de VWR, 0,48 g, 3,0 mmol) en DMF (8 mL) se añadió *N*–yodosuccinimida (0,80 g, 3,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo para dar el producto deseado en forma de un sólido amarillo (0,81 g, 95%). LCMS calculada para $C_7H_6IN_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 289,0; exp.: 289,0.

Etapa 2. 5–{3–[1–(4–Amino–6–yodo–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5H)–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido



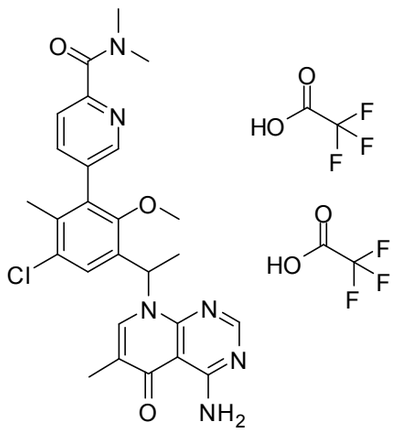
A una mezcla de 4–amino–6–yodopirido[2,3–d]pirimidin–5(8*H*)–ona (255 mg, 0,885 mmol), carbonato de cesio (0,43 g, 1,3 mmol) y yoduro de potasio (14,7 mg, 0,0885 mmol) en DMF (9,4 mL) se añadió 5–[3–cloro–5–(1–cloroetil)–6–metoxi–2–metilfenil]–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido (325 mg, 0,885 mmol) (del Ejemplo 25 etapa 1) y la mezcla se agitó a 140 ºC durante 1 h. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el compuesto deseado (221 mg, 40%). LCMS calculada para $C_{25}H_{25}ClIN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 619,1; exp.: 619,0.

Etapa 3. 5–(3–{1–[4–Amino–5–oxo–6–(1H–pirazol–4–il)pirido[2,3–d]pirimidin–8(5H)–il]etil}–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido



Una mezcla de 5–{3–[1–(4–amino–6–yodo–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5*H*)–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N*,*N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (10,3 mg, 0,0166 mmol), 4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1*H*–pirazol (3,5 mg, 0,018 mmol), carbonato de sodio (3,5 mg, 0,033 mmol) y complejo de [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]–dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (1,6 mg, 0,0020 mmol) en acetonitrilo (0,1 mL)/agua (0,03 mL) se desgasificó con N_2 y se agitó a 90 ºC durante 2,0 h. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado (2,7 mg, 30%). LCMS calculada para $C_{28}H_{28}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 559,2; exp.: 559,2.

Ejemplo 360. 5–{3–[1–(4–Amino–6–metil–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5*H*)–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N*,*N*–dimetilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato)

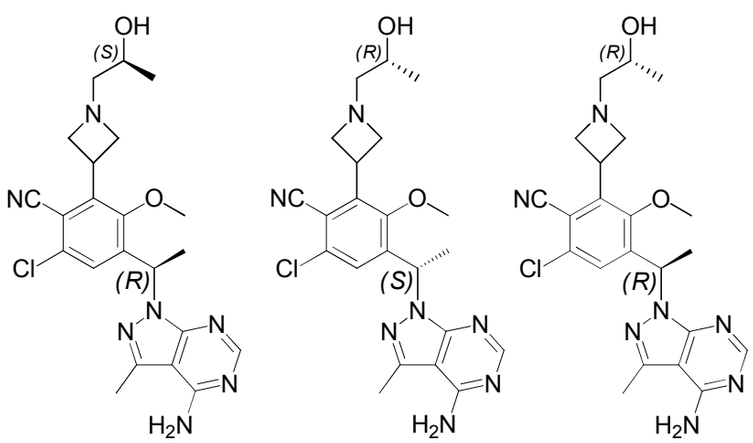


A un vial de microondas se cargó con 5–{3–[1–(4–amino–6–yodo–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5*H*)–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N*,*N*–dimetilpiridin–2–carboxamido (24,0 mg, 0,0388 mmol), trifluoro(metil)borato de potasio (9,4 mg, 0,078 mmol), acetato de paladio (2,1 mg, 0,0094 mmol),

diciclohexil(2',6'–diisopropoxibifenil–2–il)fosfina (8,7 mg, 0,019 mmol) y carbonato de cesio (38 mg, 0,12 mmol) en tolueno (0,5 mL) y agua (0,06 mL). El vial de reacción se evacuó a alto vacío y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante la noche. La mezcla se diluyó con metanol, se filtró y se purificó en RP–HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,05% de ácido trifluoroacético, una tasa de flujo de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de una sal de bis–TFA (3,0 mg, 15%). LCMS calculada para $C_{26}H_{28}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 507,2; exp.: 507,0.

Ejemplos 361–363. Diastereómeros de 4–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–6–cloro–2–(1–(2–hidroxipropil)azetidin–3–il)–3–metoxibenzonitrilo

Sobre la base de la estereoquímica del Ejemplo 269, se cree que la estereoquímica de cada diastereómero es 4–((*R*)–1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil)–6–cloro–2–(1–((*S*)–2–hidroxipropil)azetidin–3–il)–3–metoxibenzonitrilo (Ejemplo 361), 4–((*S*)–1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil)–6–cloro–2–(1–((*R*)–2–hidroxipropil)azetidin–3–il)–3–metoxibenzonitrilo (Ejemplo 362) y 4–((*R*)–1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil)–6–cloro–2–(1–((*R*)–2–hidroxipropil)azetidin–3–il)–3–metoxibenzonitrilo (Ejemplo 363) (estructuras mostradas más abajo)



Síntesis del Ejemplo 361:

A (*R*)–4–(1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil)–2–(azetidin–3–il)–6–cloro–3–metoxibenzonitrilo (6,00 g, 14,3 mmol) se añadió metanol (72 mL). A la suspensión resultante se añadió (*S*)–(–)–metiloxirano (2,01 mL, 28,6 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. Se añadió más (*S*)–(–)–metiloxirano (0,50

mL, 7,2 mmol) y la agitación se continuó durante otra hora más. A la mezcla de reacción se añadió agua (280 mL) y la solución turbia se agitó. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (300 mL x 4). La capa orgánica se combinó y se lavó con salmuera (50 mL) y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluida con MeOH (contenía aproximadamente el 0,5% de hidróxido de amonio) en cloruro de metileno. Las fracciones contenidas en el producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. Este residuo luego se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. Una muestra del compuesto del título se analizó por espectroscopia de RMN y espectrometría de masa y dio los siguientes datos. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,32 (br s, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,38 – 2,19 (m, 2H), 1,73 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H) ppm. LCMS para $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 456.2; Experimental: 456,2.

Síntesis del Ejemplo 362:

A (*S*)–4–(1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil)–2–(azetidin–3–il)–6–cloro–3–metoxibenzonitrilo (293,0 mg, 0,73 mmol) se añadió metanol (3,7 mL). A la suspensión resultante se añadió (*R*)–(+)–metiloxirano 103 µL, 1,46 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. Se añadió más (*R*)–(+)–metiloxirano (51,3 µL, 0,73 mmol) y la agitación se continuó durante 2,5 horas más. A la mezcla de reacción se añadió agua (14 mL) y la solución turbia se agitó. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (4 x 16 mL). La capa orgánica se combinó y se lavó con salmuera (50 mL) y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice, se eluyó con MeOH (contenía aproximadamente 0,5% de hidróxido de amonio) en cloruro de metileno. Las fracciones contenidas en el producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. Este residuo luego se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. Una muestra del compuesto del título se analizó por espectroscopia de RMN y espectrometría de masa y dio los siguientes datos. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,37 (br s, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,39 – 2,26 (m, 2H), 1,73 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H) ppm. LCMS para $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 456.2; Experimental: 456,2.

Síntesis de Ejemplo 363:

A (*R*)–4–(1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil)–2–(azetidin–3–il)–6–cloro–3–metoxibenzonitrilo (6,0 g, 14,3 mmol) se añadió metanol (72 mL). A la suspensión resultante se añadió (*R*)–(+)–metiloxirano (2,01 mL, 28,6 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A la mezcla de reacción se añadió agua (280 mL) y la solución turbia se agitó. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (300 mL x 4). La capa orgánica se combinó y se lavó con salmuera (50 mL) y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice, se eluyó con MeOH (contenía aproximadamente el 0,5% de hidróxido de amonio) en cloruro de metileno. Las fracciones contenidas en el producto se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. Este residuo luego se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. Una muestra del compuesto del título se analizó por espectroscopia de RMN y espectrometría de masa y dio los siguientes datos. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,29 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,11 – 4,00 (m, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,61 – 3,53 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,28 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,73 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H) ppm.

Se desarrollaron tres métodos de HPLC para separar los estereoisómeros del compuesto del Ejemplo 269. El método A se desarrolló para separar el diastereómero del Ejemplo 361 del Ejemplo 269. Los tiempos de retención del Ejemplo 361 a partir del Ejemplo 269 son 15,7 min y 11,5 min, respectivamente. Las condiciones de cromatografía se describen en la Tabla B1.

Tabla B1

Columna	Phenomenex Cellulose 3 (250 mm, 4,6 mm, 5 micrones)
Fase móvil	89,9% de hexano / 10% de etanol/ 0,1% de dietilamina (premezclado)
Tasa de flujo	1 mL/ min
Tiempo de corrida	30 min
Longitud de onda de detección	247 nm
Cuantificación	Relación de área pico

El método B se desarrolló para separar el diastereómero del Ejemplo 362 del Ejemplo 269. Los tiempos de retención del Ejemplo 362 a partir del Ejemplo 269 son 26,4 min y 21,7 min, respectivamente. Las condiciones de cromatografía se describen en la Tabla B2.

Tabla B2

Columna	Phenomenex Cellulose 4 (250 mm, 4,6 mm, 5 micrones)
Fase móvil	84,9% de hexano / 15% de etanol / 0,1% de dietilamina (premezclado)
Tasa de flujo	1 mL/ min
Tiempo de corrida	40 min
Longitud de onda de detección	247 nm
Cuantificación	Relación de área pico

El método C se desarrolló para separar los tres estereoisómeros del Ejemplo 361, Ejemplo 362 y Ejemplo 363 a partir del Ejemplo 269. Los estereoisómeros del Ejemplo 361, Ejemplo 362 y Ejemplo 363 se eluyeron en el tiempo de retención 12,9 min como una banda ancha, mientras que el Ejemplo 269 se eluye en el tiempo de retención 14,3 min. Se puede hacer una estimación del nivel del enantiómero, Ejemplo 363 por medio de una combinación de los datos de los métodos A, B y C. Las condiciones de cromatografía se describen en la Tabla B3.

Tabla B3

Columna	Phenomenex Cellulose 1 (250 mm, 4,6 mm, 5 micrones)
Fase móvil	88% de hexanos, 12% de etanol (contiene 0,1% de dietilamina)
Tasa de flujo	1 mL/ min
Tiempo de corrida	25 min
Longitud de onda de detección	247 nm
Cuantificación	Relación de área pico

Ejemplo A1: Ensayo enzimático de PI3K

El kit de ensayo luminiscente de PI3–quinasa incluyendo sustrato de lípido quinasa, 4,5–bisfosfato de D–mio–fosfatidilinositol (PtdIns(4,5)P2)D (+)–sn–1,2–di–O–octanoilglicerilo, 3–O–fosfo ligado (PIP2), biotinilado I(1,3,4,5)P4, PI(3,4,5)P3 Detector Protein se adquiere de Echelon Biosciences (Salt Lake Cyty, UT). AlfaScreen™ GST Detection Kit incluyendo las perlas donantes y aceptoras se adquirió de PerkinElmer Life Sciences (Waltham, MA). PI3Kδ (p110δ /p85α) se adquirió de Millipore (Bedford, MA). ATP, $MgCl_2$, DTT, EDTA, HEPES y CHAPS se adquirieron de Sigma–Aldrich (St. Louis, MO).

Ensayo AlfaScreen™ para PI3Kδ

La reacción de quinasa se realiza en una placa REMP de 384 cavidades de Thermo Fisher Scientific en un volumen final de 40 µL. Los inhibidores primero se diluyen serialmente en DMSO y se añaden a las cavidades de la placa antes de la adición de otros componentes de reacción. La concentración final de DMSO en el ensayo es del 2%. El ensayo de PI3K se lleva a cabo a temperatura ambiente en 50 mM de HEPES, pH 7,4, 5 mM de $MgCl_2$, 50 mM de NaCl, 5 mM de DTT y CHAPS 0,04%. Las reacciones se inician por adición de ATP, la mezcla de reacción final consistía en 20 µM de PIP2, 20 µM de ATP, 1,2 nM de PI3Kδ se incuban durante 20 minutos. 10 µL de la mezcla de reacción se transfieren luego a 5 µL de I(1,3,4,5)P4 biotinilado 50nM en tampón de neutralización: 50 mM de HEPES pH 7,4, 150 mM de NaCl, 10 mM de EDTA, 5 mM de DTT, 0,1% de Tween–20, seguido de la adición de 10 µL de perlas donantes y aceptoras AlfaScreen™ suspendidas en tampón de neutralización con 25 nM de proteína detectora PI(3,4,5)P3. La concentración final de perlas tanto donantes como aceptoras es de 20 mg/ml. Después de sellar la placa, se incuba en un lugar oscuro a temperatura ambiente durante 2 horas. La actividad del producto se determina en un lector de microplacas Fusion–alfa (Perkin–Elmer). La determinación de la IC_{50} se lleva a cabo adaptando la curva de la actividad de control en % versus el registro de la concentración de inhibidor usando el software GraphPad Prism 3.0.

Ejemplo A2: Ensayo enzimático de PI3K

Materiales: el sustrato de lípido quinasa, fosfoinositol–4,5–bisfosfato (PIP2), se adquiere de Echelon Biosciences (Salt Lake Cyty, UT). Las isoformas PI3K α, β, δ y γ se adquieren de Millipore (Bedford, MA). ATP, $MgCl_2$, DTT, EDTA, MOPS y CHAPS se adquieren de Sigma–Aldrich (St. Louis, MO).

La reacción de quinasa se lleva a cabo en una placa de 96 cavidades de base clara de Thermo Fisher Scientific en un volumen final de 24 µL. Los inhibidores se diluyen primero de forma serial en DMSO y se añaden a las cavidades de la placa antes de la adición de otros componentes de reacción. La concentración final de DMSO en el ensayo es del 0,5%. Los ensayos de PI3K se llevan a cabo a temperatura ambiente en 20 mM de MOPS, pH 6,7, 10 mM de $MgCl_2$, 5 mM de DTT y CHAPS 0,03%. La mezcla de reacción se prepara con 50 µM de PIP2, quinasa y concentración variante de inhibidores. Las reacciones se inician por adición de ATP que contenía 2,2 µCy de [γ–^{33}P]ATP a una concentración final de 1000 µM. La concentración final de las isoformas PI3K α, β, δ y γ en el ensayo eran de 1,3, 9,4, 2,9 y 10,8 nM, respectivamente. Las reacciones se incuban durante 180 minutos y se terminan por adición de 100 µL de 1 M fosfato de potasio pH 8,0, 30 mM de tampón de neutralización EDTA. Una alícuota de 100 µL de las soluciones de reacción se transfieren luego a una placa de filtro Millipore MultiScreen de 96 cavidades IP 0,45 µm de PVDF (la placa de filtro se prehumedece con 200 µL de 100% de etanol, agua destilada y 1 M de fosfato de potasio pH 8,0, respectivamente). La placa de filtro se aspira en un manifold Millipore al vacío y se lava con 18 ×200 µL de tampón de lavado con 1 M de fosfato de potasio pH 8,0 y 1 mM de ATP. Después de secar por aspiración y análisis blot, la placa se seca al aire en una incubadora a 37 ºC durante la noche. Luego se adjunta un adaptador Packard TopCount (Millipore) a la placa seguido de la adición de 120 µL de cóctel de centelleo Microscint 20 (Perkin Elmer) en cada cavidad. Después del sellado de la placa, se determina la radiactividad del producto por recuento de centelleo en Topcount (Perkin–Elmer). La determinación de la IC_{50} se lleva a cabo ajustando la curva de actividad de control en % versus el registro de la concentración de inhibidor usando el software GraphPad Prism 3.0.

Ejemplo A3: ensayo de proximidad de centelleo PI3Kδ

Materiales

[γ–^{33}P]ATP (10 mCy/mL) se adquirió de Perkin–Elmer (Waltam, MA). El sustrato de lípido quinasa, D–mio–fosfatidilinositol 4,5–bisfosfato (PtdIns(4,5)P2)D (+)–sn–1,2–di–O–octanoilglicerilo, 3–O–fosfoligado (PIP2), CAS 204858–53–7, se adquirió de Echelon Biosciences (Salt Lake Cyty, UT). PI3Kδ (p110δ /p85α) se adquirió de Millipore (Bedford, MA). ATP, $MgCl_2$, DTT, EDTA, MOPS y CHAPS se adquirieron de Sigma–Aldrich (St. Louis,

MO). Perlas de centelleo de aglutinina de germen de trigo (WGA) YSi SPA se adquirieron de GE Healthcare Life Sciences (Piscataway, NJ).

La reacción de quinasa se realizó en una placa blanca de poliestireno de 384 cavidades de Thermo Fisher Scientific en un volumen final de 25 µL. Los inhibidores se diluyeron en primer lugar de forma serial en DMSO y se añadieron a las cavidades de la placa antes de la adición de otros componentes de la reacción. La concentración final de DMSO en el ensayo era del 0,5%. Los ensayos de PI3K se llevaron a cabo a temperatura ambiente en 20 mM de MOPS, pH 6,7, 10 mM de $MgCl_2$, 5 mM de DTT y CHAPS al 0,03%. Las reacciones se iniciaron por adición de ATP, la mezcla de reacción final consistía en 20 µM de PIP2, 20 µM de ATP, 0,2 µCy de [γ–^{33}P] ATP, 4 nM de PI3Kδ. Las reacciones se incubaron durante 210 min y terminaron con la adición de 40 µL de perlas SPA suspendidas en tampón de neutralización: 150 mM de fosfato de potasio pH 8,0, 20% de glicerol. 25 mM de EDTA, 400 µM de ATP. La concentración final de perlas SPA era de 1,0 mg/mL. Después del sellado de la placa, las placas se agitaron durante la noche a temperatura ambiente y se centrifugaron a 1800 rpm durante 10 minutos, la radiactividad del producto se determinó por recuento de centelleo en un Topcount (Perkin–Elmer). La determinación de IC_{50} se realizó ajustando la curva de la actividad de control en % versus el registro log de la concentración de inhibidor usando el software GraphPad Prism 3.0. Los datos de IC_{50} para los Ejemplos se presentan en la Tabla 10 tal como se determinó por medio del ensayo A3. Los datos de IC_{50} para los Ejemplos 361 y 363 se presentan en la Tabla 10a tal como se determinó por medio del ensayo A2.

Tabla 10

Ejemplo #	**PI3Kδ SPA IC_{50} (nM)***
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+

Ejemplo #	**PI3Kδ SPA IC_{50} (nM)***
11	+
12	++++
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20 (primer pico)	+
20 (segundo pico)	+++
21	+
22	+
23	+
24	+
25 (primer pico)	++++
25 (segundo pico)	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+
38	++
39	+++
40	++
41	+++
42	+
43	+

Ejemplo #	**PI3Kδ SPA IC_{50} (nM)***
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	++
55	++
56	++
57	+
58	+
59	+
60	+
61	+
62	+
63	+
64	+
65	+
66	+
67 (primer pico)	+
68 (primer pico)	+
69	+
70	+
71	+
72	+
73	+
74 (primer pico)	+
75	+
76	+
77	+
78	+

Ejemplo #	**PI3Kδ SPA IC_{50} (nM)***
79	+
80	+
81	+++
82	+
83	+
84	+++
85	+++
86	+
87	+
88	+
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+
100	+
101	+
102	+
103	+
104	+
105	+
106	+
107	+
108	+
109	+
110	+
111	+
112	+
113	+

Ejemplo #	**PI3Kδ SPA IC_{50} (nM)***
114	+
115	+
116	+
117	+
118	+
119	+
120	+
121	+
122	+
123	+
124	+
125	+
126	+
127	+
128	+
129	+
130	+
131	+
132	+
133	+
134	+
135	+
136	+
137	+
138	+
139 (primer pico)	+
140	+
141	+
142	+
143	+
144	+
145	+
146	+
147	+
148	+

Ejemplo #	**PI3Kδ SPA IC_{50} (nM)***
149	+
150	+
151	+
152	+
153	+
154	+
155	+
156	+
157	+
158	+
159	+
160	+
161	+
162	+
163	+
164	+
165	+
166	+
167	+
168	+
169	+
170	+
171	+
172	+
173	+
174	+
175	+
176	+
177	+
178	+
179	+
180	+
181	+
182	+
183	+

Ejemplo #	**PI3Kδ SPA IC_{50} (nM)***
184	+
185	+
186	+
187	+
188	+
189	+
190	+
191	+
192	++
193	+++
194	+
195	+
196	+
197	+
198	+
199	+
200	+
201	+
202	+
203	+
204	+
205	+
206	+
207	+
208	+
209	++
210	+
211	+
212	+
213	+
214	+
215	+
216	+
217	+
218	+

Ejemplo #	**PI3Kδ SPA IC_{50} (nM)***
219	+
220	+
221	+
222	+
223	+
224	+
225	+
226	+
227	+
228	+
229	+
230	+
231	+
232	+
233	+
234	+
235	+
236	+
237	+
238	+
239	+
240	+
241	+
242	+
243	+
244	+
245	+
246	+
247	+
248	+
249	+
250	+
251	+
252	+
253	+

Ejemplo #	**PI3Kδ SPA IC_{50} (nM)***
254	+
255	+
256	+
257	+
258	+
259	+
260	+
261	+
262	+
263	+
264	+
265	+
266	+
267	+
268	+
269	+
270	+
271	+
272	+
273	+
274	+
275	+
276	+
277	+
278	+
279	+
280	+
281	+
282	+
283	+
284	+
285	+
286	+
287	+
288	+

Ejemplo #	**PI3Kδ SPA IC_{50} (nM)***
289	+
290	+
291	+
292	+
293	+
294	+
295	+
296	+
297	+
298 (primer pico)	+
299	+
300	+
301	+
302	+
303	+
304	+
305	+
306	+
307	+
308	+
309	+
313 (segundo pico)	+
314 (segundo pico)	+
315	+
316	+
317	+
318	+
319	+
320	+
321 (primer pico)	+
322 (primer pico)	+
326	+
327	+
328	+
329	+

Ejemplo #	**PI3Kδ SPA IC_{50} (nM)***
330	+
331	+
332	+
333	+
334	+
335	+
336	+
337	+
338	+
339	+
340	+
341	+
342	+
343	+
344	+
310	+
311	+
323 (primer pico)	+
323 (segundo pico)	+
323 (tercer pico)	+++
323 (cuarto pico)	+
324 (primer pico)	+++
324 (segundo pico)	+
325	+
345	+++
346	+
347	+
348	+++
349	+
350	+++++
351	+++
352	+
353	+++++
354	+
355	+++

Ejemplo #	**PI3Kδ SPA IC_{50} (nM)***
356	+++
357	+
358	+++++
359	+
360	+
362	+

* símbolos de la columna:

+ se refiere a ≤ 10 nM

++ se refiere a >10 nM a 50 nM

+++ se refiere a >50 nM a 200 nM

++++ se refiere a >200 nM a 500 nM

+++++ se refiere a >500 nM

Tabla 10a

Ejemplo #	PI3Kδ IC_{50} (nM)*
361	+++++
363	+++

* símbolos de la columna:

+ se refiere a ≤ 10 nM

++ se refiere a >10 nM a 50 nM

+++ se refiere a >50 nM a 200 nM

++++ se refiere a >200 nM a 500 nM

+++++ se refiere a >500 nM

Ejemplo B1: B cell proliferation assai

Para adquirir las células B, se aislaron PBMC humanas de la sangre periférica de dadores libres de fármacos, normales, por centrifugación de gradiente de densidad estándar en Ficoll–Hypague (GE Healthcare, Piscataway, NJ) y se incubaron con microperlas anti–CD19 (Miltenyi Biotech, Auburn, CA). Las células B cells son purificadas luego por inmunoselección positiva usando un autoMacs (Miltenyi Biotech) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Las células B purificadas (2×10^5/cavidad/200 µL) son cultivadas en placas de ligadura ultra–baja de 96 cavidades (Corning, Corning, NY) en RPMI1640, 10% de FBS y goat F(ab')2 de cabra de IgM anti–humana (10 µg/ml) (Invitrogen, Carlsbad, CA) en la presencia de diferentes cantidadesde compuestos de prueba durante tres días. [^{3}H]–timidina (1 µCy/cavidad) (PerkinElmer, Boston, MA) en PBS se agregó luego a los cultivos de células B durante 12 horas adicionales antes de separar la radioactividad incorporada por filtración con agua a través de filtros GF/B (Packard Bioscience, Meriden, CT) y medida por conteo de centelleo líquida con un TopCount (Packard Bioscience).

Ejemplo B2: Ensayo de proliferación de células de Pfeiffer

La línea celular de Pfeiffer (linforma de las células B grandes difusas) fue adquirida de ATCC (Manassas, VA) y mantenida en el medio de cultivo recomendado (RPMI y 10% de FBS). Para medir la actividad antiproliferativa de los compuestos, las células de Pfeiffer fueron colocadas en placas con el medio de cultivo ($2x10^3$ células / cavidad/ por 200 µl) en placas de ligadura ultra–baja de 96 cavidades (Corning, Corning, NY), en la presencia o ausencia de un rango de concentración de compuestos de ensayo. Después de 3–4 días, [^{3}H]–timidina (1 µCy/cavidad) (PerkinElmer, Boston, MA) en PBS fue agregada al cultivo celular durante 12 horas adicionales antes de separar la radioactividad incorporada por filtración con agua a través de filtros GF/B (Packard Bioscience, Meridenj, CT) y medida por conteo de centelleo líquida con un TopCount (Packard Bioscience). Los datos de IC_{50} para seleccionar los compuestos se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11

Ejemplo N.º	**Pfeiffer IC_{50} (nM)***
67 (primer pico)	+
68 (primer pico)	+
75	+
96	+
102	+
103	++
104	++
111	+
114	+

Ejemplo N.º	**Pfeiffer IC_{50} (nM)***
121	++
139 (primer pico)	+
140	+
142	+
144	+
148	+
149	+
152	+
154	+
157	++
163	++
167	+
177	+
191	+
195	+
196	+
198	+
200	+
213	+
214	+
215	+
219	+
220	+
221	+
222	+
248	+
257	+
262	+
264	+
268	+
269	+
270	+
271	+
300	+
303	+

Ejemplo N.º	Pfeiffer IC_{50} (nM)*
313(segundo pico)	+
314 (segundo pico)	+
315	+
354	+
357	+
346	+
347	+
349	+

* símbolos de la columna:

+ se refiere a ≤ 10 nM

++ se refiere a >10 nM a 50 nM

Ejemplo C: Ensayo de fosforilación de Akt

Células Ramos (linfocitos B del linfoma de Burkitts) se obtuvieron de ATCC (Manassas, VA) y se mantuvieron en RPMI1640 y 10% de FBS. Las células (3×10^7 células /tubo/3 mL en RPMI) son incubadas con diferentes cantidades de compuestos de prueba durante 2 hs a 37 °C y luego estimuladas con F(ab')2 de cabra de IgM anti–humana (5 µg/mL) (Invitrogen) durante 17 minutos en un baño de agua a 37 °C. Las células estimuladas fueron centrifugadas a 4 °C con centrifugación y se prepararon extractos de células enteras usando 300 µL de búfer de lisis (Cell Signaling Technology, Danvers, MA). Los lisados resultantes fueron sonicados y se recogieron los sobrenadantes. El nivel de fosforilación de Akt en los sobrenadantes se analizó usando kits de ELISA sandwich PathScan fosfo–Akt1 (Ser473) (Cell Signaling Technology) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Varias modificaciones de la invención, además de las descriptas en la presente, serán evidentes para los expertos en el arte de la descripción que antecede. Tales modificaciones también se pretende que estén comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Cada referencia, incluyendo todas las patentes, solicitudes de patentes, y publicaciones, citadas en la presente solicitud se incorporan a la presente por referencia en su totalidad.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 18-03-14

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/530,866	02-09-11	US
	61/594,882	03-02-12	US
	61/677,445	30-07-12	US

(51) Int Cl: C07D 471/04

(71) Solicitante(s): **INCYTE CORPORATION**

(72) Inventor(es): LI, Yun-Long; YAO, Wenqing; COMBS, Andrew, P.; YUE, Eddy, W.; MEI, Song; ZHU, Wenyu; GLENN, Joseph; MADUSKUIE, Thomas, P., Jr.; SPARKS, Richard, B.; DOUTY, Brent y HE, Chunhong.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02-04-14
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: *31-08-12*
No. de solicitud: ***PCT/US2012/053398***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***07-03-13***
No. publicación: ***WO 2013/033569 A1***

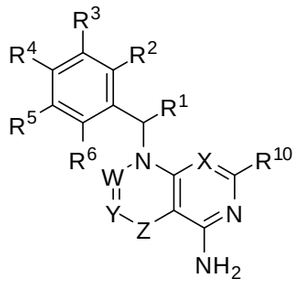
(54) Titulo:

"HETEROCICLILAMINAS COMO INHIBIDORES DE PI3K"

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente invención proporciona derivados de heterociclilamina de la fórmula I:



I

en donde las variables se definen en la presente, que modulan la actividad de las fosfoinositida 3–quinasas (PI3Ks) y son de utilidad en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de PI3Ks que incluyen, por ejemplo, trastornos inflamatorios, trastornos con base inmune, cáncer y otras enfermedades.

Sector: Química farmacéutica. Compuestos con actividad biológica para modular la actividad de las enzimas fosfoinositida 3-quinasas.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 18-03-14
(51) Clasificación Internacional: **C07D 471/04**

(71) Solicitante(s): **INCYTE CORPORATION**

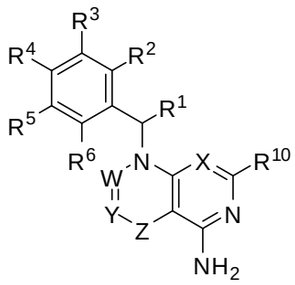
(72)Inventor (es): LI, Yun-Long; YAO, Wenqing; COMBS, Andrew, P.; YUE, Eddy, W.; MEI, Song; ZHU, Wenyu; GLENN, Joseph; MADUSKUIE, Thomas, P., Jr.; SPARKS, Richard, B.; DOUTY, Brent y HE, Chunhong.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	61/530,866	02-09-11	US
	61/594,882	03-02-12	US
	61/677,445	30-07-12	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02-04-14
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: *31-08-12*
No. de solicitud: ***PCT/US2012/053398***

(87) Publicación internacional:
Fecha:***07-03-13***
No. Publicación: ***WO 2013/033569 A1***



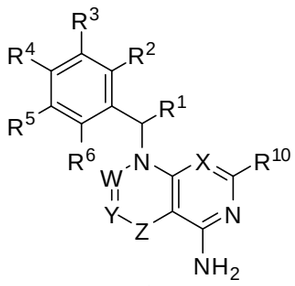
(I)

(54) Titulo: **HETEROCICLILAMINAS COMO INHIBIDORES DE PI3K.**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente invención proporciona derivados de heterociclilamina de la fórmula I:



I

en donde las variables se definen en la presente, que modulan la actividad de las fosfoinositida 3–quinasas (PI3Ks) y son de utilidad en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de PI3Ks que incluyen, por ejemplo, trastornos inflamatorios, trastornos con base inmune, cáncer y otras enfermedades.

Sector: Química farmacéutica. Compuestos con actividad biológica para modular la actividad de las enzimas fosfoinositida 3-quinasas.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL _

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 18-03-14
(51) Clasificación Internacional: **C07D 471/04**

(71) Solicitante(s): **INCYTE CORPORATION**

(72) Inventor(es): LI, Yun-Long; YAO, Wenqing; COMBS, Andrew, P.; YUE, Eddy, W.; MEI, Song; ZHU, Wenyu; GLENN, Joseph; MADUSKUIE, Thomas, P., Jr.; SPARKS, Richard, B.; DOUTY, Brent y HE, Chunhong.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	61/530,866	02-09-11	US
	61/594,882	03-02-12	US
	61/677,445	30-07-12	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02-04-14
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: *31-08-12*
No. de solicitud: ***PCT/US2012/053398***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***07-03-13***
No. publicación: ***WO 2013/033569 A1***

(54) Titulo: **HETEROCICLILAMINAS COMO INHIBIDORES DE PI3K.**

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 20443-245WO1	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US2012/053398	International filing date *(day/month/year)* 31/08/2012	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 02/09/2011
Applicant INCYTE CORPORATION		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [X] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/053398

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 C07D487/04 A61K31/519 A61P35/00 A61P29/00
A61P27/00 A61P19/00 A61P1/00 A61P17/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/042806 A1 (LUDWIG INST CANCER RES [CH]; CANCER REC TECH LTD [GB]; CANCER RES INST) 19 April 2007 (2007-04-19) claims 1-12	1-68
A	S. J. SHUTTLEWORTH ET AL: "Progress in the Preclinical Discovery and Clinical Development of Class I and Dual Class I/IV Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K) Inhibitors", CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 18, no. 18, 1 June 2011 (2011-06-01), pages 2686-2714, XP055019800, ISSN: 0929-8673, DOI: 10.2174/092986711796011229 the whole document	1-68

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 December 2012	21/12/2012

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Marzi, Elena

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/053398

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/036380 A1 (INTELLIKINE INC [US]; REN PINGDA [US]; LIU YI [US]; LI LIANSHENG [US];) 1 April 2010 (2010-04-01) claims 1-29	1-68

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2012/053398

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007042806 A1	19-04-2007	EP 1945627 A1	23-07-2008
		EP 1951683 A1	06-08-2008
		JP 2009511557 A	19-03-2009
		JP 2009511558 A	19-03-2009
		US 2009042884 A1	12-02-2009
		US 2009156601 A1	18-06-2009
		WO 2007042806 A1	19-04-2007
		WO 2007042810 A1	19-04-2007
WO 2010036380 A1	01-04-2010	CA 2738429 A1	01-04-2010
		EP 2346508 A1	27-07-2011
		JP 2012503655 A	09-02-2012
		US 2011281866 A1	17-11-2011
		WO 2010036380 A1	01-04-2010

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

GOODSON, Susanne, H.
Fish & Richardson P.C.
P. O. Box 1022
Minneapolis, Minnesota 55440-1022
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
06 December 2012 (06.12.2012)

Applicant's or agent's file reference
20443-245WO1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2012/053398

International filing date *(day/month/year)*
31 August 2012 (31.08.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
ZHU, Wenyu 21 Abel Place Media, Pennsylvania 19063 United States of America	CN	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☒ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
ZHU, Wenyu 21 Abel Place Media, Pennsylvania 19063 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 70 90

Authorized officer
Clemente Rodolfo
e-mail pt01.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 01

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

GOODSON, Susanne, H.
Fish & Richardson P.C.
P. O. Box 1022
Minneapolis, Minnesota 55440-1022
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
07 June 2013 (07.06.2013)

Applicant's or agent's file reference
20443-245WO1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2012/053398

International filing date *(day/month/year)*
31 August 2012 (31.08.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
HE, Chunhong
40 Magnolia Way
Chadds Ford, PA 19317
United States of America

State of Nationality: CN | State of Residence: US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 has been added as applicant for US only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 70 90

Authorized officer
Vuagniaux Eric
e-mail pt01.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 01

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2012/053398	31.08.2012	02.09.2011

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D471/04 C07D487/04 A61K31/519 A61P35/00 A61P29/00 A61P27/00 A61P19/00 A61P1/00 A61P17/00

Applicant
INCYTE CORPORATION

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of this opinion
see form PCT/ISA/210

Authorized Officer
Marzi, Elena
Telephone No. +49 89 2399-2199

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2012/053398

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

   ☐ on paper

   ☐ in electronic form

   b. (time)

   ☐ in the international application as filed

   ☐ together with the international application in electronic form

   ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-68
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-68
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-68
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

D1 WO 2007/042806,19 April 2007

D2 S. J. SHUTTLEWORTH ET AL.; CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY 2001, vol. 18, no. 18, pages 2686-2714, XP055019800

D3 WO 2010/036380, 1 April 2010

2. Claims 54-68 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

3. Novelty

Present compounds of formulae (I) and (VII) are novel on the compounds disclosed by D1 on account of the present bicyclic heterocyclic core. Present compounds are novel on the compounds of D2 and D3 on account of the present CHR^1phenyl group.

Hence present claims 1-68 are novel.

4. Inventive step

The present application is directed to heterocyclic derivatives as PI3K inhibitors for the treatment of diseases such as inflammation and cancer.

D2, which discloses structurally close compounds for the same use, can be considered as the closest prior art. Present compounds are novel on the closest compounds of D2 (examples 24 and 29) on account of the present CHR^1phenyl group.

As this difference does not result in any additional effect, the objective problem to be solved can be seen in the provision of further heterocyclic derivatives as PI3K inhibitors.

The solution of the applicant, i.e. the provision of compounds of formulae I and VII which have the desired activity as shown in Tables 10-11 of the description, is considered to involve an inventive step. There was no hint in the prior art cited that the modification of the compounds of D2 in order to arrive to the claimed derivatives would have led to compounds maintaining the desired biological activity.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
7 March 2013 (07.03.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/033569 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 27/00* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 19/00* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 1/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2012/053398

(22) International Filing Date:
31 August 2012 (31.08.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/530,866 2 September 2011 (02.09.2011) US
61/594,882 3 February 2012 (03.02.2012) US
61/677,445 30 July 2012 (30.07.2012) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **INCYTE CORPORATION** [US/US]; Experimental Station, Route 141 & Henry Clay Road, Building E336/207, Wilmington, Delaware 19880 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **LI, Yun-Long** [US/US]; 1 Pin Oak Drive, Chadds Ford, Pennsylvania 19317 (US). **YAO, Wenqing** [US/US]; 748 Meadowbank Road, Kennett Square, Pennsylvania 19348 (US). **COMBS, Andrew, P.** [US/US]; 329 East Doe Run Road, Kennett Square, Pennsylvania 19348 (US). **YUE, Eddy, W.** [US/US]; 9 Altemus Drive, Landenberg, Pennsylvania 19350 (US). **MEI, Song** [CN/US]; 151 Monet Circle, Wilmington, Delaware 19808 (US). **ZHU, Wenyu** [US/US]; 21 Abel Place, Media, Pennsylvania 19063 (US). **GLENN, Joseph** [US/US]; 103 Deer Horn Drive, Mount Royal, New Jersey 08061 (US). **MADUSKUIE, Thomas, P., Jr.** [US/US]; 613 Foulkstone Road, Wilmington, Delaware 19803 (US). **SPARKS, Richard, B.** [US/US]; 3316 Englewood Road, Wilmington, Delaware 19810 (US). **DOUTY, Brent** [US/US]; 3420 Strasburg Road East, Fallowfield, Pennsylvania 19320 (US).

(74) Agent: **GOODSON, Susanne, H.**; Fish & Richardson P.C., P. O. Box 1022, Minneapolis, Minnesota 55440-1022 (US).

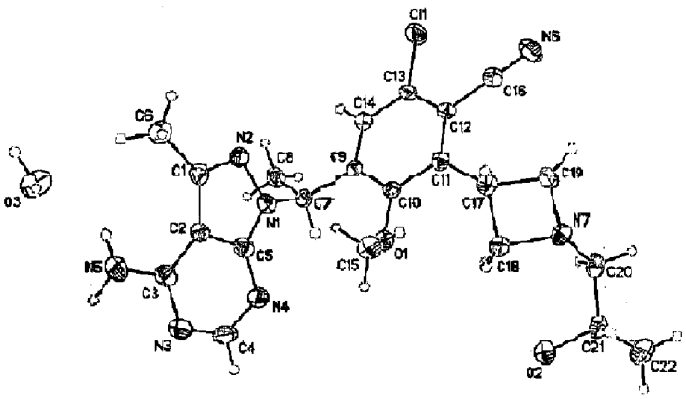
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

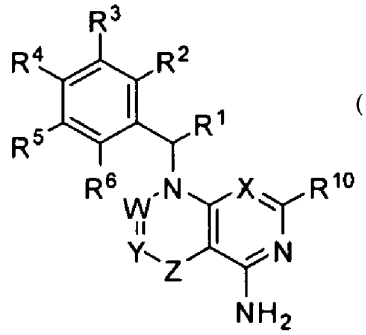
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: HETEROCYCLYLAMINES AS PI3K INHIBITORS

FIG. 1





(I)

(57) Abstract: The present invention provides heterocyclylamine derivatives of Formula (I): wherein the variables are defined herein, that modulate the activity of phosphoinositide 3-kinases (PI3Ks) and are useful in the treatment of diseases related to the activity of PI3Ks including, for example, inflammatory disorders, immune-based disorders, cancer, and other diseases.

WO 2013/033569 A1

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 16/07 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 13 de febrero de 2007 por el Sr. Gabriel Ricaurte Echeverri, c. c. 25965 de Bogotá, Traductor Oficial según resolución No. 3987 de agosto 17 de 1981 expedida por el Ministerio de Justicia.

= = =

El Estado de Maryland

Oficina del
Secretario de Estado

Sello de caucho en Latín

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. a sido firmado por Robert P. Duckworth
3. actuando en su capacidad de Escribiente del Circuito de la Corte para el Condado, Anne Arundel
4. lleva el sello/estampilla de Circuito de la Corte para el Condado, Anne Arundel

Certificado

5. en Annapolis, Maryland
6. el 22 de Enero, 2007

Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

7. por el Secretario de Estado de Maryland

8.Sello	10. Firma
Sello en alto relieve estampado sobre papel metalizado con escudo en el centro de la Oficina del Secretario de Estado de Maryland **No. 190799**	(Firmado Ilegiblemente) Secretario de Estado Interino

= = =

58074

Estado de Maryland, Condado de Anne Arundel, Sct

Yo, ROBERT P. DUCKWORTH, Escribiente del Circuito de la Corte para el Condado, Anne Arundel, Maryland, una corte de registro, por el presente acto certifico que Ahmad Miski era un comisionado/ Notario Público nombrado y calificado el 5 de mayo, 2005.

En testimonio de lo cual, he puesto mi firma y estampado el sello de la corte a los 22 días de enero, 2007.

Firmado: Robert P. Duckworth, Escribiente

Corte del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland

Sello en alto relieve estampado sobre papel metalizado con escudo en el centro de la Corte del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

565952

Gabriel Echeverri

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2001 FEB 14 P 12:36

ucs

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

El documento lleva en el fondo centrado el sello de caucho de la Corte del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland.

= = =

Documento de poder bilingüe ingles, español otorgado ante el Notario Público, Ahmad Miski, el 5 de mayo de 2007 por Patricia A. Schreck, en su carácter de EVP y Consejero General de la sociedad, INCYTE CORPORATION a favor de Alicia Lloreda y/o Gustavo Tamayo y/o Ignacio Santamaría y/o Enrique Álvarez.

Firmado: Patricia A. Schreck, EVP Consejero General

El Notario debe otorgarlo en el otro lado

Sello Notarial de caucho estampado en alto relieve del Notario Público Ahmad Miski, Condado de Anne Arundel, MD, enero 22, 2007

Mi comisión expira 05/01/2009

Firmado ilegiblemente_____

= = =

Certificación Notarial bilingüe ingles, español que aparece sin firma

Sello Notarial estampado en alto relieve del Notario Público

Barbara A. Temple, Estado de Delaware.

Sello Notarial de caucho del Notario Público, Barbara A. Temple.

Condado de New Castle, Delaware

Mi comisión expira marzo 16, 2008.

= = =

Es traducción fiel y completa de un documento escrito en inglés del cual queda copia en esta oficina y a la cual me remito para su confrontación.

Derechos de traducción: $ 45.000



JOSE MORELLA CAMACHO & CO.

The State of Maryland

Office of the Secretary of State

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
   This public document
2. has been signed by **Robert P. Duckworth**
3. acting in the capacity of **Clerk of the Circuit Court for Anne Arundel County**
4. bears the seal/stamp of the **Circuit Court for Anne Arundel County**

Certified

5. at Annapolis, Maryland
6. the **22nd day of January, 2007**
7. by The Secretary of State of Maryland
8. Seal

9. Signature

Dennis C. Schaffer

Interim Secretary of State

No. 190799

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de Delaware (ss
Condado de New Castle
Hoy 5 de Enero de 2007, compareció Patricia A. Schreck, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es EVP y consejero General de Incyte Corporation la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware, domiciliada en la ciudad de Wilmington Condado de Newcastle.

Estado de Delaware, legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de Delaware; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en , Estado de , con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of Delaware ss
County of New Castle
On this 5 day of January, 2007, personally came
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the General Counsel of Incyte Corporation, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, domiciled at the City of Wilmington County of New Castle State of Delaware, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the State of Delaware; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at , State of , under date of , and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Barbara A. Temple
Notary Public, New Castle County, Delaware
My Commission Expires March 16, 2008

58074

State of Maryland, Anne Arundel County, Sct.

I, **ROBERT P. DUCKWORTH,** Clerk of the Circuit Court for Anne Arundel County, Maryland, a court of record, do hereby certify that **Ahmad Miski** was a commissioned/appointed and qualified Notary Public commencing on the 5th day of May, 2005.

In Testimony Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the seal of the court this 22nd day of January, 2007.



Robert P Duckworth

Robert P. Duckworth, Clerk
Circuit Court for Anne Arundel County, Maryland

Los abajo firmados,

Incyte Corporation
Una sociedad organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware E.U.A.
con domicilio en
Experimental station,
Route 141 & Henry Clay Road
Building E336
Wilmington, DE 19880
nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 5 Enero, 2007

The undersigned,

Incyte Corporation
A corporation organized and existing under the laws of State Delaware, E.U.A
domiciled at
Experimental Station,
Route 141 & Henry Clay Road
Building E336
Wilmington, DE 19880
hereby appoint ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 1/5/07, Wilmington, DE

Patricia A. Schreck, EVP + General Counsel

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

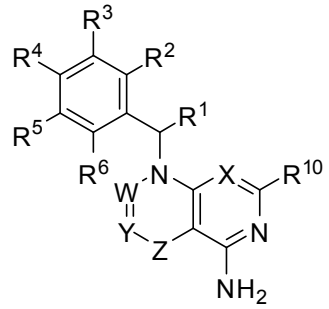
JAN 22 2007

My Commission Expires
05/01/2009

HETEROCICLILAMINAS COMO INHIBIDORES DE PI3K

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona derivados de heterociclilamina de la fórmula I:

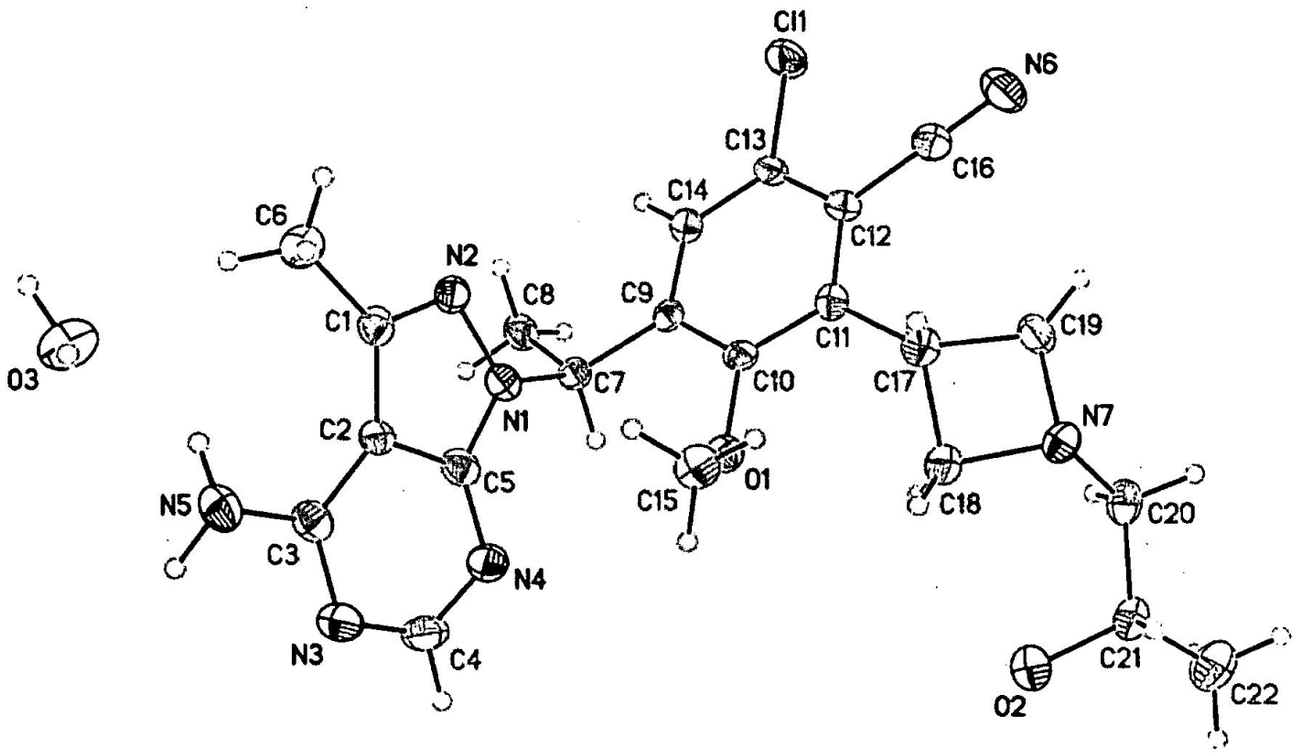


I

en donde las variables se definen en la presente, que modulan la actividad de las fosfoinositida 3–quinasas (PI3Ks) y son de utilidad en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de PI3Ks que incluyen, por ejemplo, trastornos inflamatorios, trastornos con base inmune, cáncer y otras enfermedades.

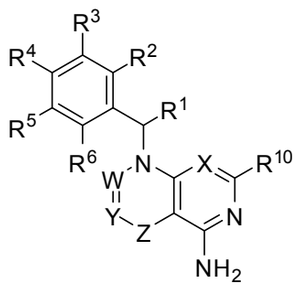
SECTOR: Química farmacéutica. Compuestos con actividad biológica para modular la actividad de las enzimas fosfoinositida 3-quinasas.

FIG. 1


Cl1
N6
C13
C16
C14
C12
C6
N2
C8
C9
C11
C19
C1
C7
C10
C17
O3
N1
N7
C2
C5
O1
C18
C20
N5
C15
C3
N4
N3
C4
C21
O2
C22

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

X es CR^9 o N;

W es CR^7 o N;

Y es CR^8, CR^{8a} o N;

Z es un enlace o C(=O);

siempre que –W=Y–Z– sea $–CR^7=CR^8–$, $–N=CR^8–$, $–CR^7=CR^{8a}–C(=O)–$, $–N=CR^{8a}–C(=O)–$ o $–CR^7=N–C(=O)–$;

R^1 es alquilo $C_{1–3}$;

R^2 es halo, alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, haloalcoxi $C_{1–6}$, fenilo o heteroarilo de 5–6 miembros; en donde dicho fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, OH, CN, alquilo $C_{1–4}$, alcoxi $C_{1–4}$ y haloalcoxi $C_{1–4}$;

R^3 es Cy, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy, halo, CN, NO_2, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, OR^a, SR^a, $C(=O)R^b$, $C(=O)NR^cR^d$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^b$, $OC(=O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(=O)R^b$, $NR^cC(=O)OR^b$, $NR^cC(=O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(=O)_2R^b$, $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $S(=O)_2R^b$ o $S(=O)_2NR^cR^d$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$ y alquinilo $C_{2–6}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{3a} seleccionados de modo independiente;

R^4 es H, halo, OH, CN, alquilo $C_{1–4}$, haloalquilo $C_{1–4}$, alcoxi $C_{1–4}$ o haloalcoxi $C_{1–4}$;

R^5 es halo, OH, CN, alquilo $C_{1–4}$, haloalquilo $C_{1–4}$, alcoxi $C_{1–4}$, haloalcoxi $C_{1–4}$ o ciclopropilo;

R^6 es H, halo, OH, CN, alquilo $C_{1–4}$, haloalquilo $C_{1–4}$, alcoxi $C_{1–4}$ o haloalcoxi $C_{1–4}$;

R^7 es H o alquilo $C_{1–4}$;

R^8 es H, halo, –OH, –CN, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, Cy^2, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy^2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $OC(=O)R^{b2}$, $OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)R^{b2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, $S(=O)_2R^{b2}$ o $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

R^{8a} es H, halo, –CN, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, Cy^2, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy^2, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, $S(=O)_2R^{b2}$ o $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

R^9 es H, halo, OH, CN, alquilo $C_{1–4}$, haloalquilo $C_{1–4}$, alcoxi $C_{1–4}$ o haloalcoxi $C_{1–4}$;

R^{10} es H o alquilo $C_{1–4}$;

cada R^a, R^b, R^c y R^d está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$ y Cy; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$ y alquinilo $C_{2–6}$ están cada uno sustituidos, de modo opcional, con 1, 2 ó 3 grupos R^{3b} seleccionados de modo independiente;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con –OH o alquilo $C_{1–3}$;

cada R^e está seleccionado, de modo independiente, de H, CN, OH, alquilo $C_{1–4}$ y alcoxi $C_{1–4}$;

cada Cy está seleccionado, de modo independiente, de cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–10 miembros, fenilo, naftilo y heteroarilo de 5–10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{3b} seleccionados de modo independiente;

cada R^{3a} está seleccionado, de modo independiente, de halo, CN, NO_2, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)R^{b1}$,

$C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$ y $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6} están cada uno sustituidos, de modo opcional, con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

cada R^{3b} está seleccionado, de modo independiente, de Cy^1, –(alquilen C_{1-3})–Cy^1, halo, CN, NO_2, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)R^{b1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$, $S(=O)_2R^{b1}$ y $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6} están cada uno sustituidos, de modo opcional, con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

cada Cy^1 está seleccionado, de modo independiente, de cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros; en donde dicho alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros están cada uno sustituidos, de modo opcional, con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

o R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con –OH o alquilo C_{1-3};

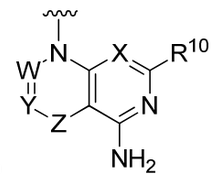
cada Cy^2 está seleccionado, de modo independiente, de cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5–6 miembros o heteroarilo bicíclico de 9–10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

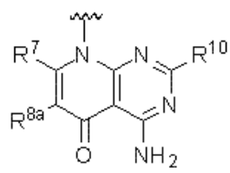
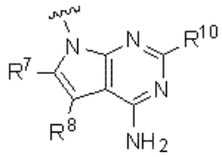
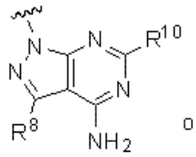
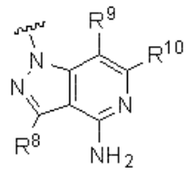
cada R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} y R^{d2} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros; en donde dicho alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros están

cada uno sustituidos, de modo opcional, con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

o R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con –OH o alquilo C_{1-3}; y

cada R^{11} está seleccionado, de modo independiente, de OH, NO_2, CN, halo, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, haloalquilo C_{1-3}, ciano–alquilo C_{1-3}, HO–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}–alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, amino, alquil C_{1-3}–amino, di(alquil C_{1-3})amino, tio, alquil C_{1-3}–tio, alquil C_{1-3}–sulfinilo, alquil C_{1-3}–sulfonilo, carbamilo, alquil C_{1-3}–carbamilo, di(alquil C_{1-3})carbamilo, carboxi, alquil C_{1-3}–carbonilo, alcoxi C_{1-4}–carbonilo, alquil C_{1-3}–carbonilamino, alquil C_{1-3}–sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil C_{1-3}–aminosulfonilo, di(alquil C_{1-3})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquil C_{1-3}–aminosulfonilamino, di(alquil C_{1-3})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquil C_{1-3}–aminocarbonilamino y di(alquil C_{1-3})aminocarbonilamino.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el resto  es:




o


.

3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 es metilo.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^2 es alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-3} o fenilo; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente de halo.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^a, R^b, R^c y

R^d está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es Cy o $C(=O)NR^cR^d$; en donde cada R^c y R^d está seleccionado, de modo independiente, de alquilo $C_{1–6}$.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es Cy.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es $C(=O)NR^cR^d$; en donde cada R^c y R^d está seleccionado, de modo independiente, de alquilo $C_{1–6}$.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada Cy está seleccionado, de modo independiente, de cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{3b} seleccionados de modo independiente.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada Cy está seleccionado, de modo independiente, de un anillo azetidina, un anillo pirazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina y un anillo fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{3b} seleccionados de modo independiente.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

cada Cy está seleccionado, de modo independiente, de cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R^{3b} seleccionados, de modo independiente, de Cy^1, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy^1, halo, CN, OH, alquilo $C_{1–}$

$_{6}$, alcoxi $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ y $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

Cy^1 es cicloalquilo $C_{3–6}$ o heterocicloalquilo de 4–7 miembros;

cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente; y

cada R^{11} es, de modo independiente, OH o alcoxi $C_{1–3}$.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

cada Cy está seleccionado, de modo independiente, de un anillo azetidina, un anillo pirazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un R^{3b} seleccionado de Cy^1, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy^1, halo, CN, OH, alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ y $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

Cy^1 es cicloalquilo $C_{3–6}$ o heterocicloalquilo de 4–7 miembros;

cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente; y

cada R^{11} es, de modo independiente, OH o alcoxi $C_{1–3}$.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es halo, CN o alquilo $C_{1–4}$.

14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^5 es halo o CN.

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^6 es H.

16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^7 es H.

17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^8 es H, halo, CN, alquilo $C_{1–6}$ o Cy^2; en donde Cy^2 está seleccionado de cicloalquilo $C_{3–6}$, fenilo, heteroarilo de 5–6 miembros y heterocicloalquilo de 4–7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente.

18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^8 es H, halo, CN, alquilo $C_{1–6}$ o Cy^2; en donde Cy^2 está seleccionado de cicloalquilo $C_{3–6}$, fenilo, heteroarilo de 5–6 miembros o heterocicloalquilo de 4–7 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 R^{11} seleccionado de OH, CN, halo, alquilo $C_{1–3}$, haloalquilo $C_{1–3}$, HO–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$, haloalcoxi $C_{1–3}$, amino, alquil $C_{1–3}$–amino, di(alquil $C_{1–3}$)amino, carbamilo, alquil $C_{1–3}$–carbamilo y di(alquil $C_{1–3}$)carbamilo.

19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^8 es H, halo, CN, metilo o Cy^2; en donde Cy^2 está seleccionado de ciclopropilo, fenilo, un anillo pirazol, un anillo piridina o un anillo pirimidina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 R^{11} seleccionado de OH, CN, fluoro, metilo, 2–hidroxietilo, dimetilcarbamilo, amino, metilcarbamilo y dimetilcarbamilo.

20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–10 y 13–17 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^{11} es, de modo independiente, OH, CN, halo, alquilo $C_{1–3}$, haloalquilo $C_{1–3}$, HO–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$, haloalcoxi $C_{1–3}$, amino, alquil $C_{1–3}$–amino, di(alquil $C_{1–3}$)amino, carbamilo, alquil $C_{1–3}$–carbamilo o di(alquil $C_{1–3}$)carbamilo.

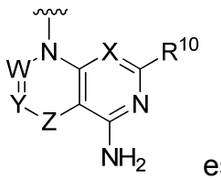
21. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^{8a} es H, halo, –CN, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$ o Cy^2.

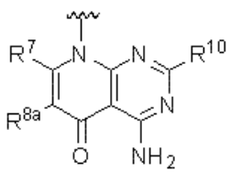
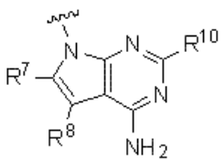
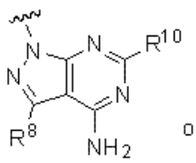
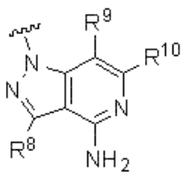
22. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^{8a} es H o halo.

23. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^9 es H.

24. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^{10} es H.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

el resto  es:




o

;

R^1 es metilo;

R^2 es alcoxi $C_{1–3}$;

R^3 es Cy;

Cy está seleccionado de cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{3b} seleccionados de modo independiente;

R^4 es halo, CN o alquilo $C_{1–4}$;

R^5 es halo o CN;

R^6, R^7, R^9 y R^{10} son cada uno H;

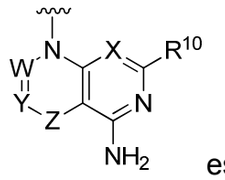
R^8 es H, halo, CN, alquilo $C_{1–6}$ o Cy^2; en donde Cy^2 está seleccionado de cicloalquilo $C_{3–6}$, fenilo, heteroarilo de 5–6 miembros y heterocicloalquilo de 4–7

miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

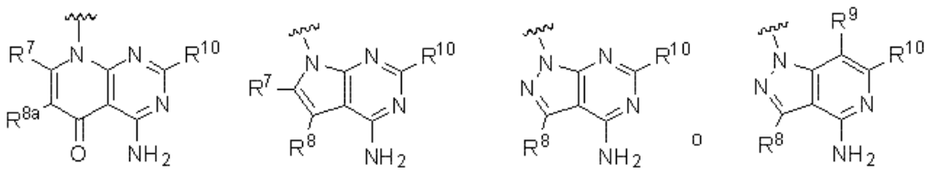
R^{8a} es H o halo; y

cada R^{11} es, de modo independiente, OH, CN, halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, HO–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, amino, alquil C_{1-3}–amino, di(alquil C_{1-3})amino, carbamilo, alquil C_{1-3}–carbamilo o di(alquil C_{1-3})carbamilo.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el resto



es:



;

R^1 es metilo;

R^2 es fenilo; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo;

R^3 es $C(=O)NR^cR^d$; en donde cada R^c y R^d está seleccionado, de modo independiente, de alquilo C_{1-6};

Cy está seleccionado de cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{3b} seleccionados de modo independiente;

R^4 es halo, CN o alquilo C_{1-4};

R^5 es halo o CN;

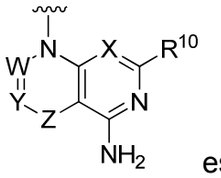
R^6, R^7, R^9 y R^{10} son cada uno H;

R^8 es H, halo, CN, alquilo C_{1-6} o Cy^2; en donde Cy^2 está seleccionado de cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5–6 miembros y heterocicloalquilo de 4–7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

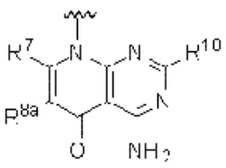
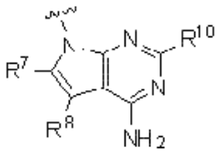
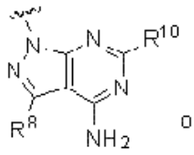
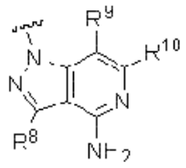
R^{8a} es H o halo; y

cada R^{11} es, de modo independiente, OH, CN, halo, alquilo $C_{1–3}$, haloalquilo $C_{1–3}$, HO–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$, haloalcoxi $C_{1–3}$, amino, alquil $C_{1–3}$–amino, di(alquil $C_{1–3}$)amino, carbamilo, alquil $C_{1–3}$–carbamilo o di(alquil $C_{1–3}$)carbamilo.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el resto



es:




o


;

R^1 es metilo;

R^2 es alcoxi $C_{1–3}$;

R^3 es Cy;

Cy está seleccionado de cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R^{3b} seleccionados, de modo independiente, de Cy^1, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy^1, halo, CN, OH, alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ y $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

Cy^1 es cicloalquilo $C_{3–6}$ o heterocicloalquilo de 4–7 miembros;

cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

R^4 es halo, CN o alquilo $C_{1–4}$;

R^5 es halo o CN;

R^6, R^7, R^9 y R^{10} son cada uno H;

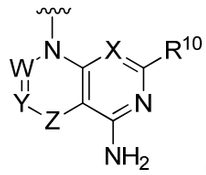
R^8 es H, halo, CN, alquilo $C_{1–6}$ o Cy^2; en donde Cy^2 está seleccionado de cicloalquilo $C_{3–6}$, fenilo, heteroarilo de 5–6 miembros y heterocicloalquilo de 4–7

miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 grupo R^{11};

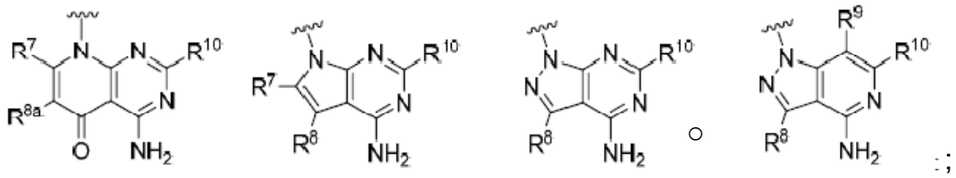
R^{8a} es H o halo; y

cada R^{11} es, de modo independiente, OH, CN, halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, HO–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, amino, alquil C_{1-3}–amino, di(alquil C_{1-3})amino, carbamilo, alquil C_{1-3}–carbamilo o di(alquil C_{1-3})carbamilo.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el resto



es:



;

R^1 es metilo;

R^2 es fenilo; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo;

R^3 es $C(=O)NR^cR^d$; en donde cada R^c y R^d está seleccionado, de modo independiente, de alquilo C_{1-6};

Cy está seleccionado de cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R^{3b} seleccionados, de modo independiente, de Cy^1, –(alquilen C_{1-3})–Cy^1, halo, CN, OH, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ y $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

Cy^1 es cicloalquilo C_{3-6} o heterocicloalquilo de 4–7 miembros;

cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

R^4 es halo, CN o alquilo C_{1-4};

R^5 es halo o CN;

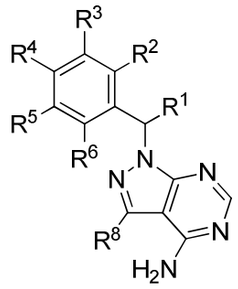
R^6, R^7, R^9 y R^{10} son cada uno H;

R^8 es H, halo, CN, alquilo $C_{1–6}$ o Cy^2; en donde Cy^2 está seleccionado de cicloalquilo $C_{3–6}$, fenilo, heteroarilo de 5–6 miembros y heterocicloalquilo de 4–7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 grupo R^{11};

R^{8a} es H o halo; y

cada R^{11} es, de modo independiente, OH, CN, halo, alquilo $C_{1–3}$, haloalquilo $C_{1–3}$, HO–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$, haloalcoxi $C_{1–3}$, amino, alquil $C_{1–3}$–amino, di(alquil $C_{1–3}$)amino, carbamilo, alquil $C_{1–3}$–carbamilo o di(alquil $C_{1–3}$)carbamilo.

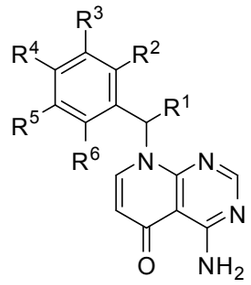
29. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–14, 17–20 y 25–28, que tiene la fórmula II:



II

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

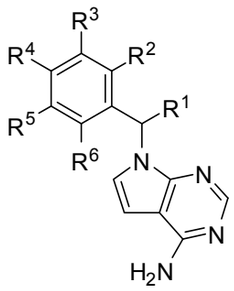
30. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–14 y 25–28, que tiene la fórmula III:



III

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

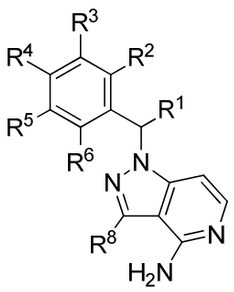
31. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–14 y 25–28, que tiene la fórmula IV:



IV

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

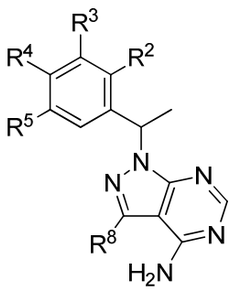
32. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–14, 17–20 y 25–28, que tiene la fórmula V:



V

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula IIa:



IIa

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en donde:

R^2 es alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–3}$ o fenilo; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo;

R^3 es Cy o $C(=O)NR^cR^d$; en donde cada R^c y R^d está seleccionado, de modo independiente, de alquilo $C_{1–6}$;

Cy está seleccionado de cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R^{3b} seleccionados, de modo independiente, de Cy^1, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy^1, halo, CN, OH, alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ y $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

Cy^1 es cicloalquilo $C_{3–6}$ o heterocicloalquilo de 4–7 miembros;

cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

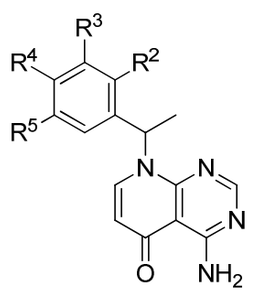
R^4 es halo, CN o alquilo $C_{1–4}$;

R^5 es halo o CN;

R^8 es H, halo, CN, alquilo $C_{1–6}$ o Cy^2; en donde Cy^2 está seleccionado de cicloalquilo $C_{3–6}$, fenilo, heteroarilo de 5–6 miembros y heterocicloalquilo de 4–7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 grupo R^{11}; y

cada R^{11} es, de modo independiente, OH, CN, halo, alquilo $C_{1–3}$, haloalquilo $C_{1–3}$, HO–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$, haloalcoxi $C_{1–3}$, amino, alquil $C_{1–3}$–amino, di(alquil $C_{1–3}$)amino, carbamilo, alquil $C_{1–3}$–carbamilo o di(alquil $C_{1–3}$)carbamilo.

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula IIIa:



IIIa

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en donde:

R^2 es alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–3}$ o fenilo; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo;

R^3 es Cy o $C(=O)NR^cR^d$; en donde cada R^c y R^d está seleccionado, de modo independiente, de alquilo $C_{1–6}$;

Cy está seleccionado de cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R^{3b} seleccionados, de modo independiente, de Cy^1, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy^1, halo, CN, OH, alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ y $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

Cy^1 es cicloalquilo $C_{3–6}$ o heterocicloalquilo de 4–7 miembros;

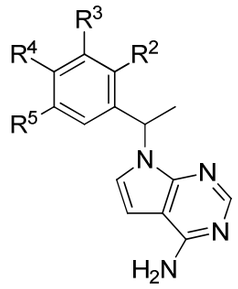
cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

R^4 es halo, CN o alquilo $C_{1–4}$;

R^5 es halo o CN; y

cada R^{11} es, de modo independiente, OH, CN, halo, alquilo $C_{1–3}$, haloalquilo $C_{1–3}$, HO–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$, haloalcoxi $C_{1–3}$, amino, alquil $C_{1–3}$–amino, di(alquil $C_{1–3}$)amino, carbamilo, alquil $C_{1–3}$–carbamilo o di(alquil $C_{1–3}$)carbamilo.

35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula IVa:



IVa

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en donde:

R^2 es alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–3}$ o fenilo; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo;

R^3 es Cy o $C(=O)NR^cR^d$; en donde cada R^c y R^d está seleccionado, de modo independiente, de alquilo $C_{1–6}$;

Cy está seleccionado de cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R^{3b} seleccionados, de modo independiente, de Cy^1, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy^1, halo, CN, OH, alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ y $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

Cy^1 es cicloalquilo $C_{3–6}$ o heterocicloalquilo de 4–7 miembros;

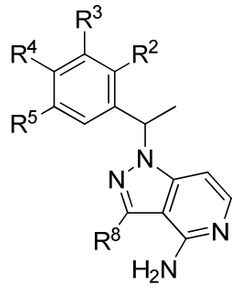
cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

R^4 es halo, CN o alquilo $C_{1–4}$;

R^5 es halo o CN; y

cada R^{11} es, de modo independiente, OH, CN, halo, alquilo $C_{1–3}$, haloalquilo $C_{1–3}$, HO–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$, haloalcoxi $C_{1–3}$, amino, alquil $C_{1–3}$–amino, di(alquil $C_{1–3}$)amino, carbamilo, alquil $C_{1–3}$–carbamilo o di(alquil $C_{1–3}$)carbamilo.

36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula Va:



Va

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en donde:

R^2 es alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–3}$ o fenilo; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo;

R^3 es Cy o $C(=O)NR^cR^d$; en donde cada R^c y R^d está seleccionado, de modo independiente, de alquilo $C_{1–6}$;

Cy está seleccionado de cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros, cada uno de los cuales está

opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R^{3b} seleccionados, de modo independiente, de Cy^1, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy^1, halo, CN, OH, alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ y $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

Cy^1 es cicloalquilo $C_{3–6}$ o heterocicloalquilo de 4–7 miembros;

cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$ y haloalquilo $C_{1–6}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

R^4 es halo, CN o alquilo $C_{1–4}$;

R^5 es halo o CN;

R^8 es H, halo, CN, alquilo $C_{1–6}$ o Cy^2; en donde Cy^2 está seleccionado de cicloalquilo $C_{3–6}$, fenilo, heteroarilo de 5–6 miembros y heterocicloalquilo de 4–7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 grupo R^{11}; y

cada R^{11} es, de modo independiente, OH, CN, halo, alquilo $C_{1–3}$, haloalquilo $C_{1–3}$, HO–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$, haloalcoxi $C_{1–3}$, amino, alquil $C_{1–3}$–amino, di(alquil $C_{1–3}$)amino, carbamilo, alquil $C_{1–3}$–carbamilo o di(alquil $C_{1–3}$)carbamilo.

37. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 36 o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde R^2 es alcoxi $C_{1–3}$; y R^3 es Cy.

38. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 36 o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde R^2 es fenilo; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo; y R^3 es $C(=O)NR^cR^d$; en donde cada R^c y R^d está seleccionado, de modo independiente, de alquilo $C_{1–6}$.

39. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, en donde R^2 o R^3 comprende al menos un resto cíclico.

40. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

1–{1–[5–Cloro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–2–metoxi–4–metilfenil]etil}–

3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–{1–[3–(1–Acetilazetidin–3–il)–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–{1–[5–Cloro–2–metoxi–4–metil–3–(1–propionilazetidin–3–il)fenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–(1–{5–Cloro–3–[1–(ciclopropilmetil)azetidin–3–il]–2–metoxi–4–metilfenil}etil)–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–{1–[5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–(1–metilazetidin–3–il)fenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–{1–[5–Cloro–3–(1–etilazetidin–3–il)–2–metoxi–4–metilfenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–{1–[5–Cloro–3–(1–isobutilazetidin–3–il)–2–metoxi–4–metilfenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–{1–[3–(1–sec–butilazetidin–3–il)–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–(1–{5–Cloro–2–metoxi–3–[1–(2–metoxietil)azetidin–3–il]–4–metilfenil}etil)–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–N–metilazetidin–1–carboxamido;

5–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–{3–[1–(4–Amino–7*H*–pirrolo[2,3–d]pirimidin–7–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

1–{1–[5–Cloro–4–fluoro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–2–metoxifenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

5–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–{3–[1–(4–Amino–3–yodo–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

4–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

4–(3–(1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–*N*–metilpicolinamida;

4–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N*–(2–hidroxietil)piridin–2–carboxamido;

4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–

cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N*–(2–hidroxietil)–*N*–metilpiridin–2–carboxamido;

2–(4–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–1*H*–pirazol–1–il)etanol;

3'–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5'–cloro–3–fluoro–2'–metoxi–*N,N*,6'–trimetilbifenil–4–carboxamido;

3'–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5'–cloro–3–fluoro–2'–metoxi–*N*,6'–dimetilbifenil–4–carboxamido;

5–(3–(1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–*N*–(2–hidroxietil)picolinamida;

4–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N*–(2–hidroxietil)–*N*–metilpiridin–2–carboxamido;

5–{3–[1–(4–Amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5*H*)–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

4–Amino–8–(1–{5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–[5–(metilsulfonil)piridin–3–il]fenil}etil)pirido[2,3–d]pirimidin–5(8*H*)–ona;

5–{3–[1–(4–Amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5*H*)–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}nicotinonitrilo;

4–Amino–8–[1–(5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–piridin–3–ilfenil)etil]pirido[2,3–d]pirimidin–5(8*H*)–ona;

4–Amino–8–[1–(5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–pirimidin–5–ilfenil)etil]pirido[2,3–d]pirimidin–5(8*H*)–ona;

3'–[1–(4–Amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5*H*)–il)etil]–5'–cloro–2'–metoxi–*N,N*,6'–trimetilbifenil–3–carboxamido;

4–Amino–8–{1–[5–cloro–3–(5–fluoropiridin–3–il)–2–metoxi–4–metilfenil]etil}pirido[2,3–d]pirimidin–5(8*H*)–ona;

3'–[1–(4–Amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5*H*)–il)etil]–5'–cloro–2'–metoxi–*N,N*,6'–trimetilbifenil–3–sulfonamida;

5–{3–[1–(4–amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5*H*)–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N*–metilpiridin–2–carboxamido;

4–Amino–8–{1–[5–cloro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–2–metoxi–4–metilfenil]etil}pirido[2,3–d]pirimidin–5(8*H*)–ona;

4–Amino–8–{1–[5–cloro–2–etoxi–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–4–metilfenil]etil}pirido[2,3–d]pirimidin–5(8*H*)–ona;

5–{3–[1–(4–Amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5*H*)–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

6–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–4–cloro–

N–etil–3',5'–difluoro–3–metilbifenil–2–carboxamido;

4–{3–[1–(4–amino–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

4–{3–[1–(4–amino–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N*–(2–hidroxietil)piridin–2–carboxamido;

4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–ciano–2–metoxi–6–metilfenil}–*N*–(2–hidroxietil)–*N*–metilpiridin–2–carboxamido;

5–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[4,3–*c*]piridin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–{3–[1–(4–Amino–5–metil–7*H*–pirrolo[2,3–*d*]pirimidin–7–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[5–(metilsulfonil)piridin–3–il]benzonitrilo;

5–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil)–N,N–dimetilpicolinamida;

5–{3–[1–(4–amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5H)–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido;

4–(1–(4–amino–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5H)–il)etil)–6–cloro–3–etoxi–2–(5–(metilsulfonil)piridin–3–il)benzonitrilo;

5–(3–{1–[4–amino–3–(3–fluorofenil)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–(3–{1–[4–amino–3–(1*H*–pirazol–4–il)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–(3–{1–[4–amino–3–(1–metil–1*H*–pirazol–4–il)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–(3–{1–[4–amino–3–(1–metil–1*H*–pirazol–3–il)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–(3–{1–[4–amino–3–(1*H*–pirazol–3–il)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–[3–(1–{4–amino–3–[1–(2–hidroxietil)–1*H*–pirazol–4–il]–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il}etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil]–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–{3–[1–(4–amino–3–ciclopropil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–{3–[1–(4–amino–3–ciano–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–(3–{1–[4–amino–3–(4–fluorofenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–{4–amino–1–[1–(5–cloro–3–{6–[(dimetilamino)carbonil]piridin–3–il}–2–etoxi–4–metilfenil)etil]–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–3–il}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–(3–{1–[4–amino–3–(5–cianopiridin–3–il)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–(3–{1–[4–amino–3–(2–aminopirimidin–5–il)–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–{3–[1–(4–amino–3–{6–[(metilamino)carbonil]piridin–3–il}–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–{3–[1–(4–amino–3–piridin–4–il–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–{3–[1–(4–amino–3–piridin–3–il–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–{3–[1–(4–amino–3–{5–[(dimetilamino)carbonil]piridin–3–il}–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

1–{1–[5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–(1–oxetan–3–ilazetidin–3–il)fenil]etil}–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–(1–{5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–[1–(tetrahidro–2*H*–piran–4–il)azetidin–3–il]fenil}etil)–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilnicotinamida; y

5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–*N,N*–dimetilpiridin–2–carboxamido;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de las antes mencionadas.

41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

1–{1–[5–Cloro–4–fluoro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–2–metoxifenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

(2S)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–fluoro–2–metoxifenil}azetidin–1–il)propan–2–ol;

(2R)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–fluoro–2–metoxifenil}azetidin–1–il)propan–2–ol;

1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–fluoro–2–metoxifenil}azetidin–1–il)–2–metilpropan–2–ol;

2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–fluoro–2–metoxifenil}azetidin–1–il)etanol;

1–{1–[5–Cloro–4–fluoro–2–metoxi–3–(1–oxetan–3–ilazetidin–3–il)fenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–{1–[5–Cloro–4–fluoro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–2–metoxifenil]etil}–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

2–[3–(3–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–6–fluoro–2–metoxifenil)azetidin–1–il]etanol;

1–{1–[5–Cloro–4–fluoro–2–metoxi–3–(1–metilazetidin–3–il)fenil]etil}–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

(2S)–1–[3–(3–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–6–fluoro–2–metoxifenil)azetidin–1–il]propan–2–ol;

5–(1–(4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–2–fluoro–3–(1–((S)–2–hidroxipropil)azetidin–3–il)–4–metoxibenzonitrilo;

5–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–2–fluoro–3–[1–(2–hidroxietil)azetidin–3–il]–4–metoxibenzonitrilo;

5–[3–(1–{4–Amino–3–[(3R)–3–hidroxibut–1–in–1–il]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il}etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil]–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato);

5–[3–(1–{4–Amino–3–[(3S)–3–hidroxibut–1–in–1–il]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il}etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil]–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato);

5–{3–[1–(4–Amino–3–etil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–(3–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato);

5–(3–{1–[4–Amino–3–(hidroximetil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato);

5–[3–(1–{4–Amino–3–[(metilamino)metil]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il}etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil]–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido tris(trifluoroacetato);

5–[3–(1–{4–Amino–3–[(dimetilamino)metil]–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il}etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil]–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido tris(trifluoroacetato);

5–(3–{1–[4–Amino–3–(fluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato);

3–{1–[4–Amino–3–(1H–pirazol–4–il)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–N–etil–6–metilbenzamida;

3–{1–[4–Amino–3–(3–fluoro–5–hidroxifenil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–N–etil–6–metilbenzamida;

3–(1–(4–Amino–3–(2–aminobenzo[d]oxazol–5–il)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–etoxi–N–etil–6–metilbenzamida;

3–{1–[4–Amino–3–(2–amino–1,3–benzotiazol–6–il)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–N–etil–6–metilbenzamida;

3–{1–[4–Amino–3–(1H–pirrolo[2,3–b]piridin–5–il)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–N–etil–6–metilbenzamida;

3–{1–[4–Amino–3–(1H–indazol–6–il)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–N–etil–6–metilbenzamida;

3–{1–[4–Amino–3–(1H–indol–5–il)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–N–etil–6–metilbenzamida;

1–{1–[5–Cloro–2–etoxi–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–4–metilfenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina, bis(trifluoroacetato);

2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)etanol, bis(trifluoroacetato);

(2S)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)propan–2–ol bis(trifluoroacetato);

(2R)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)propan–2–ol;

1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–2–metilpropan–2–ol;

(2S)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–1–oxopropan–2–ol, trifluoroacetato;

(2R)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–1–oxopropan–2–ol;

1–[1–(5–Cloro–2–etoxi–4–metil–3–{1–[(1–metil–1H–pirazol–4–il)carbonil]azetidin–3–il}fenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina, trifluoroacetato;

(2S)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)propan–2–ol;

(2R)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)propan–2–ol;

2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)etanol;

(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)acetonitrilo;

2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)propanonitrilo;

1–(1–{5–Cloro–2–metoxi–4–metil–3–[1–(tetrahidrofuran–3–il)azetidin–3–il]fenil}etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–(1–{5–Cloro–2–metoxi–4–metil–3–[1–(2,2,2–trifluoroetil)azetidin–3–il]fenil}etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

3–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–1,1,1–trifluoropropan–2–ol;

(2R)–2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–N–metilpropanamida trifluoroacetato;

2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)acetamida;

1–(1–{5–Cloro–3–[1–(2,2–difluoroetil)azetidin–3–il]–2–metoxi–4–metilfenil}etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–3,3,3–trifluoropropan–1–ol;

1–(1–{5–Cloro–3–[1–(2–fluoro–1–metiletil)azetidin–3–il]–2–metoxi–4–metilfenil}etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

(2R)–3–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–1,1,1–trifluoropropan–2–ol;

(2S)–3–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–1,1,1–trifluoropropan–2–ol;

1–[1–(5–Cloro–2–metoxi–4–metil–3–{1–[(1–metil–1H–pirazol–4–il)carbonil]azetidin–3–il}fenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

(2S)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–1–oxopropan–2–ol;

1–(1–{5–Cloro–3–[1–(ciclopropilcarbonil)azetidin–3–il]–2–metoxi–4–metilfenil}etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–[1–(5–Cloro–2–metoxi–4–metil–3–{1–[(5–metilisoxazol–4–il)carbonil]azetidin–3–il}fenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

(2R)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–1–oxopropan–2–ol trifluoroacetato;

1–[(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)carbonil]ciclopropanol;

1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–2–metil–1–oxopropan–2–ol;

1–(1–{5–Cloro–2–metoxi–4–metil–3–[1–(1H–pirazol–4–ilcarbonil)azetidin–3–il]fenil}etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

[3–(3–{1–[4–Amino–3–(1–metil–1H–pirazol–4–il)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)azetidin–1–il]acetonitrilo, bis(trifluoroacetato);

[3–(3–{1–[4–Amino–3–(1H–pirazol–4–il)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)azetidin–1–il]acetonitrilo;

1–{1–[5–Cloro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–2–metoxi–4–metilfenil]etil}–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

5–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo;

5–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–4–metoxi–2–metil–3–[1–(2,2,2–trifluoroetil)azetidin–3–il]benzonitrilo;

5–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–3–[1–(2–hidroxietil)azetidin–3–il]–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo;

5–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–3–{1–[(2S)–2–hidroxipropil]azetidin–3–il}–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo;

5–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–3–{1–[(2R)–2–hidroxipropil]azetidin–3–il}–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo;

5–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–3–[1–(2–hidroxi–2–metilpropil)azetidin–3–il]–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo;

(2S)–2–[3–(3–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–ciano–2–metoxi–6–metilfenil)azetidin–1–il]–N–metilpropanamida;

(2R)–2–[3–(3–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–ciano–2–metoxi–6–metilfenil)azetidin–1–il]–N–metilpropanamida;

5–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–3–[1–(2,2–difluoroetil)azetidin–3–il]–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo;

5–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–3–{1–[(2S)–2–hidroxipropil]azetidin–3–il}–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo;

3–(1–Acetilazetidin–3–il)–5–{1–[4–amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–4–metoxi–2–metilbenzonitrilo;

1–{1–[5–Cloro–2–etoxi–4–fluoro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)fenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}azetidin–1–il)–2–metilpropan–2–ol;

1–(1–{5–Cloro–2–etoxi–4–fluoro–3–[1–(2,2,2–trifluoroetil)azetidin–3–il]fenil}etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

(2R)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}azetidin–1–il)propan–2–ol;

(2S)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}azetidin–1–il)propan–2–ol;

2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}azetidin–1–il)etanol;

1–{1–[5–Cloro–2–etoxi–4–fluoro–3–(1–metilazetidin–3–il)fenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–{1–[5–Cloro–2–etoxi–3–(1–etilazetidin–3–il)–4–fluorofenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–(1–{5–Cloro–3–[1–(2,2–difluoroetil)azetidin–3–il]–2–etoxi–4–fluorofenil}etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}azetidin–1–il)acetamida;

(2S)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}azetidin–1–il)propan–2–ol;

1–{1–[5–Cloro–2–etoxi–4–fluoro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)fenil]etil}–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–{1–[5–Cloro–2–etoxi–4–fluoro–3–(1–metilazetidin–3–il)fenil]etil}–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

2–[3–(3–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)azetidin–1–il]etanol;

1–[3–(3–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)azetidin–1–il]–2–metilpropan–2–ol;

(2S)–1–[3–(3–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)azetidin–1–il]propan–2–ol;

(2R)–1–[3–(3–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil)azetidin–1–il]propan–2–ol;

(2R)–2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)propan–1–ol;

(2S)–2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)propan–1–ol;

1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–2–metilpropan–2–ol;

(2R)–2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–N,N–dimetilpropanamida;

(2S)–2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–N,N–dimetilpropanamida;

[1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)ciclobutil]acetonitrilo;

3–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}azetidin–1–il)–2–metilpropanonitrilo;

1–{1–[5–Cloro–2–metoxi–4–metil–3–(1–metilpiperidin–4–il)fenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–(4–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}piperidin–1–il)–2–metilpropan–2–ol;

5–(3–{1–[4–Amino–3–(cianometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido;

3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}ciclobutanol trifluoroacetato;

5–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilpicolinamida bis(2,2,2–trifluoroacetato);

1–(1–(5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–(pirimidin–5–il)fenil)etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–(1–(3–(2–aminopirimidin–5–il)–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

5–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)nicotinonitrilo;

1–(1–(3–(6–aminopiridin–3–il)–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil)etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–(1–(5–cloro–2–metoxi–4–metil–3–(5–(metilsulfonil)piridin–3–il)fenil)etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

5–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–N–metilpicolinamida;

5–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–N–ciclopropil–N–metilnicotinamida bis(2,2,2–trifluoroacetato);

5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–N–(2–hidroxietil)–N–metilnicotinamida;

1–[(5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}piridin–3–il)carbonil]piperidin–4–ol;

1–[(5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}piridin–3–il)carbonil]azetidin–3–carbonitrilo;

5–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–N–(2–aminoetil)–N–metilnicotinamida;

3–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–N–metilpropanamida 2,2,2–trifluoroacetato;

3–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilpropanamida;

1–(1–(5–Cloro–2–metoxi–4–metil–3–(1–(1–metilpiperidin–4–il)–1H–pirazol–4–il)fenil)etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–(1–{3–[1–(1–Acetilpiperidin–4–il)–1H–pirazol–4–il]–5–cloro–2–metoxi–4–metilfenil}etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–[1–(5–Cloro–3–{1–[2–(dimetilamino)etil]–1H–pirazol–4–il}–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

2–[(5–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}piridin–2–il)amino]etanol;

1–(1–(5–cloro–3–(6–(dimetilamino)piridin–3–il)–2–metoxi–4–metilfenil)etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–(1–(5–cloro–3–(2–(dimetilamino)piridin–4–il)–2–metoxi–4–metilfenil)etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–(4–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)piridin–2–il)azetidin–3–ol;

2–(5–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)piridin–2–iloxi)etanol;

5–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–(2,2–difluoroetoxi)–6–metilfenil)–N,N–dimetilpicolinamida bis(2,2,2–trifluoroacetato);

5–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–(ciclopropilmetoxi)–6–metilfenil)–N,N–dimetilpicolinamida bis(2,2,2–trifluoroacetato);

5–(3–{1–[4–Amino–3–(difluorometil)–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il]etil}–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido;

1–[1–(5–Cloro–3–ciclopropil–2–metoxi–4–metilfenil)etil]–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–{1–[5–Cloro–3–(ciclopropilmetil)–2–metoxi–4–metilfenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}acetonitrilo;

5–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilpicolinamida bis(2,2,2–trifluoroacetato);

5–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilnicotinamida;

1–(1–(5–cloro–2–etoxi–4–metil–3–(1–metil–1H–pirazol–4–il)fenil)etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–(1–(5–cloro–2–etoxi–4–metil–3–(5–(metilsulfonil)piridin–3–il)fenil)etil)–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

5–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–N–metilpicolinamida;

4–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilpicolinamida bis(2,2,2–trifluoroacetato);

4–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilpicolinamida;

4–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–N–(2–hidroxietil)–N–metilpicolinamida;

2–(4–(3–(1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–1H–pirazol–1–il)acetamida;

2–(4–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–1H–pirazol–1–il)–N–metilacetamida;

2–(4–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil)–1H–pirazol–1–il)–N,N–dimetilacetamida;

2–(4–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–1H–pirazol–1–il)–N,N–dimetilacetamida;

2–(4–(3–(1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil)–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–1H–pirazol–1–il)–N,N–dimetilpropanamida;

6–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}–N,N–dimetilnicotinamida bis(trifluoroacetato);

5–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–4–metoxi–2–metil–3–(1–metil–1H–pirazol–4–il)benzonitrilo;

5–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–4–etoxi–2–metil–3–(1–metil–1H–pirazol–4–il)benzonitrilo;

3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilbenzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–6–cloro–3–etoxibenzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–(1–metilazetidin–3–il)benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]piramidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–(1–etilazetidin–3–il)benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–(1–isopropilazetidin–3–il)benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–(1–isobutilazetidin–3–il)benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(ciclopropilmetil)azetidin–3–il]–3–etoxibenzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–(1–ciclobutilazetidin–3–il)–3–etoxibenzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(2–hidroxietil)azetidin–3–il]benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–{1–[(2S)–2–hidroxipropil]azetidin–3–il}benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–{1–[(2R)–2–hidroxipropil]azetidin–3–il}benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(2–hidroxi–2–metilpropil)azetidin–3–il]benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(2–hidroxi–1–metiletil)azetidin–3–il]benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(2–metoxietil)azetidin–3–il]benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–{1–[2–metoxi–1–(metoximetil)etil]azetidin–3–il}benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(tetrahidrofuran–3–il)azetidin–3–il]benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(tetrahidro–2H–piran–4–il)azetidin–3–il]benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(tetrahidrofuran–3–ilmetil)azetidin–3–il]benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(tetrahidro–2H–piran–4–ilmetil)azetidin–3–il]benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(2,2,2–trifluoroetil)azetidin–3–il]benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(3,3,3–trifluoropropil)azetidin–3–il]benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(cianometil)azetidin–3–il]–3–etoxibenzonitrilo;

2–(3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–1–il)–2–metilpropanoato de ter–butilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(2–hidroxi–1,1–dimetiletil)azetidin–3–il]benzonitrilo;

2–(3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–1–il)–2–metilpropanoato de etilo;

2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–1–il)–2–metilpropanamida;

2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–1–il)–N,2–dimetilpropanamida;

2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–1–il)–N,N,2–trimetilpropanamida;

2–(1–Acetilazetidin–3–il)–4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxibenzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–(1–propionilazetidin–3–il)benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–(1–isobutirilazetidin–3–il)benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(2,2–dimetilpropanoil)azetidin–3–il]–3–etoxibenzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(ciclopropilcarbonil)azetidin–3–il]–3–etoxibenzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)azetidin–3–il]benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(metilsulfonil)azetidin–3–il]benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(etilsulfonil)azetidin–3–il]benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(isopropilsulfonil)azetidin–3–il]benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(ciclopropilsulfonil)azetidin–3–il]–3–etoxibenzonitrilo;

3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–1–carboxilato de metilo;

3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–1–carboxilato de etilo;

3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–1–carboxilato de isopropilo;

3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}–N–(ter–butil)azetidin–1–carboxamido;

3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–1–carboxamido;

3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}–N–metilazetidin–1–carboxamido;

3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}–N–etilazetidin–1–carboxamido;

3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}–N,N–dimetilazetidin–1–carboxamido;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(2–hidroxietil)azetidin–3–il]benzonitrilo–d4;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–2–azetidin–3–il–6–cloro–3–metoxibenzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–metoxi–2–(1–metilazetidin–3–il)benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–(1–etilazetidin–3–il)–3–metoxibenzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–(1–isopropilazetidin–3–il)–3–metoxibenzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–(1–isobutilazetidin–3–il)–3–metoxibenzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(ciclopropilmetil)azetidin–3–il]–3–metoxibenzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–(1–ciclobutilazetidin–3–il)–3–metoxibenzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(2–hidroxietil)azetidin–3–il]–3–metoxibenzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–{1–[(2S)–2–hidroxipropil]azetidin–3–il}–3–metoxibenzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–{1–[(2R)–2–hidroxipropil]azetidin–3–il}–3–metoxibenzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(2–hidroxi–2–metilpropil)azetidin–3–il]–3–metoxibenzonitrilo;

4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(2–hidroxi–1–metiletil)azetidin–3–il]–3–metoxibenzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–metoxi–2–(1–oxetan–3–ilazetidin–3–il)benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–metoxi–2–[1–(tetrahidrofuran–3–il)azetidin–3–il]benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–metoxi–2–[1–(tetrahidro–2H–piran–4–il)azetidin–3–il]benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–metoxi–2–[1–(tetrahidrofuran–3–ilmetil)azetidin–3–il]benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–metoxi–2–[1–(tetrahidro–2H–piran–4–ilmetil)azetidin–3–il]benzonitrilo;

2–(1–Acetilazetidin–3–il)–4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–metoxibenzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–metoxi–2–(1–propionilazetidin–3–il)benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–(1–isobutirilazetidin–3–il)–3–metoxibenzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(ciclopropilcarbonil)azetidin–3–il]–3–metoxibenzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–metoxi–2–[1–(metilsulfonil)azetidin–3–il]benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(etilsulfonil)azetidin–3–il]–3–metoxibenzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(isopropilsulfonil)azetidin–3–il]–3–metoxibenzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(ciclopropilsulfonil)azetidin–3–il]–3–metoxibenzonitrilo;

3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil}azetidin–1–carboxilato de metilo;

3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil}azetidin–1–carboxilato de etilo;

3–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil}azetidin–1–carboxilato de isopropilo;

3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil}–N–(ter–butil)azetidin–1–carboxamido;

3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil}azetidin–1–carboxamido;

3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil}–N–metilazetidin–1–carboxamido;

3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil}–N–etilazetidin–1–carboxamido;

3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil}–N,N–dimetilazetidin–1–carboxamido;

4–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–2–[1–(2–hidroxietil)azetidin–3–il]–3–metoxibenzonitrilo–d4;

1–{1–[4,5–Dicloro–3–(1–etilazetidin–3–il)–2–metoxifenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

1–{1–[4,5–Dicloro–3–(1–isopropilazetidin–3–il)–2–metoxifenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

2–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5,6–dicloro–2–metoxifenil}azetidin–1–il)etano;

(2S)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5,6–dicloro–2–metoxifenil}azetidin–1–il)propan–2–ol;

(2R)–1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5,6–dicloro–2–metoxifenil}azetidin–1–il)propan–2–ol;

1–(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5,6–dicloro–2–metoxifenil}azetidin–1–il)–2–metilpropan–2–ol;

1–{1–[4,5–Dicloro–2–metoxi–3–(1–oxetan–3–ilazetidin–3–il)fenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

(3–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5,6–dicloro–2–metoxifenil}azetidin–1–il)acetonitrilo;

1–{1–[3–(1–Acetilazetidin–3–il)–4,5–dicloro–2–metoxifenil]etil}–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–amina;

4–[1–(4–Amino–5–metil–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–7–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–(1–isopropilazetidin–3–il)benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–5–metil–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–7–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[1–(2–hidroxietil)azetidin–3–il]benzonitrilo;

4–[1–(4–Amino–5–metil–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–7–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–{1–[(2S)–2–hidroxipropil]azetidin–3–il}benzonitrilo;

5–{3–[1–(4–Amino–5–metil–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–7–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido, bis(trifluoroacetato);

5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–metoxifenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido;

5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–ciano–2–etoxi–5–metilfenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido;

4–[–1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–2–{1–[(2S)–2–hidroxipropil]azetidin–3–il}–3–metoxi–6–metilbenzonitrilo;

4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[6–(1–hidroxi–1–metiletil)piridin–3–il]benzonitrilo;

4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–3–metoxi–6–metil–2–[5–(metilsulfonil)piridin–3–il]benzonitrilo;

4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–pirrolidin–1–ilbenzonitrilo;

4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–(3–metoxiazetidin–1–il)benzonitrilo;

4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–3–etoxi–2–(1–isopropilazetidin–3–il)–6–metilbenzonitrilo;

4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–3–etoxi–2–[1–(2–hidroxi–2–metilpropil)azetidin–3–il]–6–metilbenzonitrilo;

4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–3–etoxi–2–[1–(2–hidroxi–2–metilpropanoil)azetidin–3–il]–6–metilbenzonitrilo;

4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–3–etoxi–2–{1–[(2S)–2–hidroxipropil]azetidin–3–il}–6–metilbenzonitrilo;

4–[–1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–3–etoxi–2–[1–(2–hidroxietil)azetidin–3–il]–6–metilbenzonitrilo;

4–[–1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–2–[1–(2–hidroxi–2–metilpropil)azetidin–3–il]–3–metoxi–6–metilbenzonitrilo;

4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–pirimidin–5–ilbenzonitrilo;

5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}nicotinonitrilo;

5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}–N,N–dimetilnicotinamida;

4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–metoxi–2–[5–(metilsulfonil)piridin–3–il]benzonitrilo;

5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}–N–metilpiridin–2–carboxamido;

4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido;

4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–3–etoxi–6–metil–2–[5–(metilsulfonil)piridin–3–il]benzonitrilo;

4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[6–(2–metil–2H–tetrazol–5–il)piridin–3–il]benzonitrilo;

4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[6–(2–metil–2H–1,2,3–triazol–4–il)piridin–3–il]benzonitrilo;

4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[6–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)piridin–3–il]benzonitrilo;

4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[5–(1,3–oxazol–2–il)piridin–3–il]benzonitrilo;

4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–ciano–2–etoxi–5–metilfenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido;

4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–[3–(metoximetil)azetidin–1–il]benzonitrilo;

1–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–6–ciano–2–etoxifenil}azetidin–3–carbonitrilo;

4–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–3–etoxi–6–metil–2–(1–metil–1H–pirazol–4–il)benzonitrilo; y

5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–6–ciano–2–metoxi–5–metilfenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de las antes mencionadas.

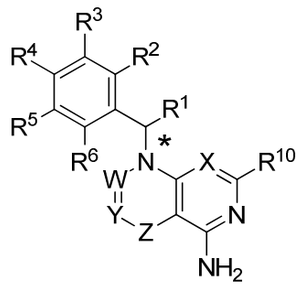
42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

5–(3–{1–[4–Amino–5–oxo–6–(1H–pirazol–4–il)pirido[2,3–d]pirimidin–8(5H)–il]etil}–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil)–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido; y

5–{3–[1–(4–Amino–6–metil–5–oxopirido[2,3–d]pirimidin–8(5H)–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–N,N–dimetilpiridin–2–carboxamido;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de las antes mencionadas.

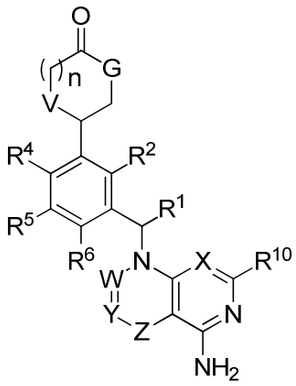
43. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el carbono con asterisco en la fórmula I:



I

es un carbono quiral y dicho compuesto o dicha sal es el (S)–enantiómero.

44. Un compuesto de la fórmula VII:



VII

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

G es NH, n es 1 y V es O; o

G es NH, n es 0 y V es O o CH_2; o

G es O, n es 0 y V es NH;

X es CR^9 o N;

W es CR^7 o N;

Y es CR^8, CR^{8a} o N;

Z es un enlace o C(=O);

siempre que –W=Y–Z– sea $–CR^7=CR^8$, $–N=CR^8–$, $–CR^7=CR^{8a}–C(=O)–$, $–N=CR^{8a}–C(=O)–$ o $–CR^7=N–C(=O)–$;

R^1 es alquilo $C_{1–3}$;

R^2 es halo, alquilo $C_{1–6}$, alcoxi $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, haloalcoxi $C_{1–6}$, fenilo o heteroarilo de 5–6 miembros; en donde dicho fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, OH, CN, alquilo $C_{1–4}$, alcoxi $C_{1–4}$ y haloalcoxi $C_{1–4}$;

R^4 es H, halo, OH, CN, alquilo $C_{1–4}$, haloalquilo $C_{1–4}$, alcoxi $C_{1–4}$ o haloalcoxi $C_{1–4}$;

R^5 es halo, OH, CN, alquilo $C_{1–4}$, haloalquilo $C_{1–4}$, alcoxi $C_{1–4}$, haloalcoxi $C_{1–4}$ o ciclopropilo;

R^6 es H, halo, OH, CN, alquilo $C_{1–4}$, haloalquilo $C_{1–4}$, alcoxi $C_{1–4}$ o haloalcoxi $C_{1–4}$;

R^7 es H o alquilo $C_{1–4}$;

R^8 es H, halo, –OH, –CN, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, Cy^2, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy^2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $OC(=O)R^{b2}$, $OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)R^{b2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, $S(=O)_2R^{b2}$ o $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

R^{8a} es H, halo, –CN, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, Cy^2, –(alquilen $C_{1–3}$)–Cy^2, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, $S(=O)_2R^{b2}$ o $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

R^9 es H, halo, OH, CN, alquilo $C_{1–4}$, haloalquilo $C_{1–4}$, alcoxi $C_{1–4}$ o haloalcoxi $C_{1–4}$;

R^{10} es H o alquilo $C_{1–4}$;

cada R^e está seleccionado, de modo independiente, de H, CN, OH, alquilo $C_{1–4}$ y alcoxi $C_{1–4}$;

cada Cy^2 está seleccionado, de modo independiente, de cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5–6 miembros o heteroarilo bicíclico de 9–10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

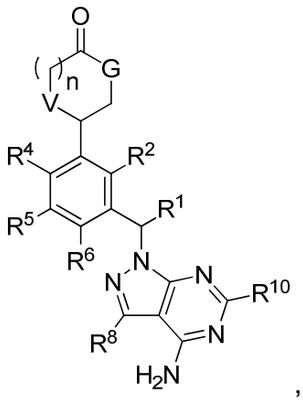
cada R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} y R^{d2} está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros; en donde dicho alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, cicloalquilo $C_{3–7}$,

heterocicloalquilo de 4–7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5–6 miembros están cada uno sustituidos, de modo opcional, con 1, 2 ó 3 grupos R^{11} seleccionados de modo independiente;

o R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con –OH o alquilo $C_{1–3}$; y

cada R^{11} está seleccionado, de modo independiente, de OH, NO_2, CN, halo, alquilo $C_{1–3}$, alquenilo $C_{2–3}$, alquinilo $C_{2–3}$, haloalquilo $C_{1–3}$, ciano–alquilo $C_{1–3}$, HO–alquilo $C_{1–3}$, alcoxi $C_{1–3}$–alquilo $C_{1–3}$, cicloalquilo $C_{3–7}$, alcoxi $C_{1–3}$, haloalcoxi $C_{1–3}$, amino, alquil $C_{1–3}$–amino, di(alquil $C_{1–3}$)amino, tio, alquil $C_{1–3}$–tio, alquil $C_{1–3}$–sulfinilo, alquil $C_{1–3}$–sulfonilo, carbamilo, alquil $C_{1–3}$–carbamilo, di(alquil $C_{1–3}$)carbamilo, carboxi, alquil $C_{1–3}$–carbonilo, alcoxi $C_{1–4}$–carbonilo, alquil $C_{1–3}$–carbonilamino, alquil $C_{1–3}$–sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil $C_{1–3}$–aminosulfonilo, di(alquil $C_{1–3}$)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquil $C_{1–3}$–aminosulfonilamino, di(alquil $C_{1–3}$)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquil $C_{1–3}$–aminocarbonilamino y di(alquil $C_{1–3}$)aminocarbonilamino.

45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, que tiene la fórmula VIIa:

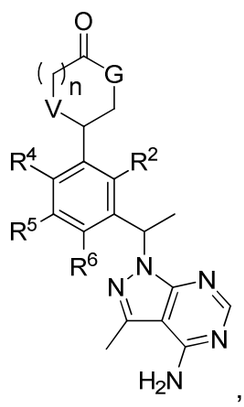


,

VIIa

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

46. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, que tiene la fórmula VIIb:



,

VIIb

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

47. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 45 ó 46 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

G es NH;

n es 0;

V es O;

R^2 es alcoxi $C_{1–3}$;

R^4 es halo, CN o alquilo $C_{1–4}$;

R^5 es halo; y

R^6 es H.

48. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 45 ó 46 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

G es NH;

n es 0;

V es CH_2;

R^2 es alcoxi $C_{1–3}$;

R^4 es halo, CN o alquilo $C_{1–4}$;

R^5 es halo; y

R^6 es H.

49. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 45 ó 46 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

G es NH;

n es 1;

V es O;

R^2 es alcoxi $C_{1–3}$;

R^4 es halo, CN o alquilo $C_{1–4}$;

R^5 es halo; y

R^6 es H.

50. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 45 ó 46 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

G es O;

n es 0;

V es NH;

R^2 es alcoxi $C_{1–3}$;

R^4 es halo;

R^5 es halo; y

R^6 es H.

51. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, seleccionado de:

4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–metilfenil}pirrolidin–2–ona;

4–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–(2–oxo–1,3–oxazolidin–5–il)benzonitrilo;

6–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}morfolin–3–ona;

5–{3–[1–(4–Amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–metoxi–6–metilfenil}–1,3–oxazolidin–2–ona;

4–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}pirrolidin–2–ona;

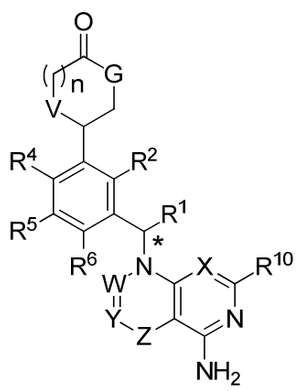
4–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–6–cloro–3–etoxi–2–(5–oxopirrolidin–3–il)benzonitrilo;

4–{3–[1–(4–amino–3–metil–*1H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}–1,3–oxazolidin–2–ona; y

5–{3–[1–(4–amino–3–metil–1*H*–pirazolo[3,4–*d*]pirimidin–1–il)etil]–5–cloro–2–etoxi–6–fluorofenil}–1,3–oxazolidin–2–ona,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de las antes mencionadas.

52. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 44 a 51 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el carbono con asterisco en la fórmula VII:



VII

es un carbono quiral y dicho compuesto o sal es el (S)–enantiómero.

53. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 52 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

54. Un método de inhibición de una actividad de una PI3K quinasa, que comprende poner en contacto la quinasa con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 52 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

55. El método de acuerdo con la reivindicación 54, en donde la PI3K está seleccionada del grupo que consiste en PI3KI, PI3Kϑ, PI3KK y PI3KΛ.

56. El método de acuerdo con la reivindicación 54, en donde la PI3K comprende una mutación.

57. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 54 a 56, en donde dicho compuesto es un inhibidor selectivo para PI3KΛ respecto de una o varias de PI3KI, PI3Kϑ y PI3KK.

58. Un método de tratamiento de una enfermedad en un paciente, en donde dicha enfermedad está asociada con la expresión o actividad anormal de

una PI3K quinasa, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 52 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

59. El método de acuerdo con la reivindicación 58, en donde dicha enfermedad es osteoartritis, restenosis, aterosclerosis, trastornos óseos, artritis, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia benigna de próstata, inflamación, angiogénesis, pancreatitis, enfermedad renal, enfermedad intestinal inflamatoria, miastenia gravis, esclerosis múltiple o síndrome de Sjögren.

60. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 59, en donde se administra más de uno de dichos compuestos.

61. El método de acuerdo con la reivindicación 60, en donde el compuesto se administra en combinación con un inhibidor de quinasa que inhibe una quinasa distinta de una PI3K quinasa.

62. Un método de tratamiento de una enfermedad con base inmune en un paciente, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 52 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

63. El método de acuerdo con la reivindicación 62, en donde dicha enfermedad con base inmune es artritis reumatoidea, alergia, asma, glomerulonefritis, lupus o inflamación relacionada con cualquiera de las antes mencionadas.

64. Un método de tratamiento de un cáncer en un paciente, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 52 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

65. El método de acuerdo con la reivindicación 64, en donde dicho cáncer es cáncer de mama, de próstata, de colon, de endometrio, de cerebro,

de vejiga, de piel, de útero, de ovario, de pulmón, de páncreas, renal, gástrico o hematológico.

66. El método de acuerdo con la reivindicación 65, en donde dicho cáncer hematológico es leucemia mieloblástica, leucemia mieloide crónica o linfoma de células B.

67. Un método de tratamiento de una enfermedad de pulmón en un paciente, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 52 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

68. El método de acuerdo con la reivindicación 67, en donde dicha enfermedad pulmonar es lesión aguda de pulmón (ALI) o síndrome de distrés respiratorio en el adulto (ARDS).