

COMPUESTOS DE PIRAZOLO-PIRIMIDINONA PARA USO EN MÉTODOS DE INHIBICIÓN DE LA CINASA WEE1 A

ANTECEDENTES

[0001] Las células se enfrentan continuamente a agentes endógenos y exógenos que influyen sobre la integridad del ADN. Para mantener la estabilidad genómica y evitar la propagación no deseada de ADN dañado, las células han establecido una red de señalización organizada que reconoce las lesiones del ADN y detiene el ciclo celular para permitir que el ADN se repare correctamente antes de reanudar la replicación del ADN o la división celular. La respuesta al daño del ADN y el ciclo celular están estrechamente vinculados a través de varios puntos de control del ciclo celular que son pasos de control importantes para mantener la integridad genómica.

[0002] Las células cancerosas con frecuencia tienen un punto de control G1/S defectuoso, a menudo debido a una actividad de p53 alterada debido a mutaciones o delección, o inactivación por oncoproteínas virales. Por lo tanto, las células cancerosas dependen en gran medida de otros puntos de control del ciclo celular, incluido el punto de control G2/M, para evitar la acumulación de daños perjudiciales en el ADN y la catástrofe mitótica. En sí, se plantea la hipótesis de que las células cancerosas son particularmente vulnerables a la inhibición de las proteínas que protegen la entrada a la mitosis. Matheson, C. J. et al *Trends Pharmacol Sci* 37, 872-881 (2016).

[0003] La cinasa Wee1A es una tirosina cinasa que pertenece a la familia de las cinasas Wee1, que incluye la cinasa Wee1A, la cinasa Wee1B y la cinasa Myt1. Rorà, A. G. L. et al *J Hematol Oncol* 13, 126 (2020). La función principal de esta familia de cinasas es regular la progresión del ciclo celular y la entrada en mitosis (cinasa Wee1A y cinasa Myt1) o meiosis (cinasa Wee1B). El complejo clave que regula la entrada mitótica es el complejo de Cdk1/ciclina B1, también conocido como factor promotor de la mitosis. La cinasa Wee1A restringe la actividad del complejo de Cdk1/ciclina B1 al fosforilar Cdk1 en el sitio inhibidor de la tirosina 15 (Y¹⁵). Por lo tanto, la inhibición de la cinasa Wee1A promueve eficazmente la actividad del complejo de Cdk1/ciclina B1 al prevenir la fosforilación inhibidora de Y¹⁵. La activación prematura del complejo de Cdk1/ciclina B promueve la entrada prematura en la mitosis con daños no resueltos en el ADN, lo que en última instancia conduce a una catástrofe mitótica y a la muerte celular.

[0004] Además de su función bien establecida en la regulación de la entrada mitótica en el punto de control G2/M, también se ha sugerido que la cinasa Wee1A es importante en el punto de control intra-S al limitar la actividad de Cdk2. Elbæk, C. R. et al *Cell Reports* 38, 110261 (2022); Elbæk, C. R. et al *Mutat Res Fundam Mol Mech Mutagen* 819-820, 111694 (2020). La actividad de Cdk2 está regulada por la cinasa Wee1A de la misma manera que Cdk1 por la fosforilación de la tirosina 15. Cdk2 es la Cdk principal que impulsa la replicación del ADN y la inhibición de la cinasa Wee1A conduce a una replicación excesiva del ADN, lo que lleva al agotamiento de los grupos de nucleótidos y a la degradación de la subunidad RRM2 de la ribonucleótido reductasa (Pfister, S. X.

et al *Cancer Cell* 28, 557-568 (2015)). Pfister et al. demostraron que la inhibición de la cinasa Wee1A destruye selectivamente las células cancerosas deficientes en H₃K₃₆me₃ a través de la carencia de dNTP resultante del agotamiento de RRM2. La histona metil transferasa SETD2 cataliza H₃K₃₆me₃, que promueve la expresión de RRM2 y la síntesis de dNTP. La inactivación del gen SETD2 es frecuente en los carcinomas renales de células transparentes (ccRCC) y, por lo tanto, podría ser sensible a la inhibición de la cinasa Wee1A. Un ensayo de fase II está probando AZD1775 en tumores sólidos deficientes en SETD2 (NCT03284385).

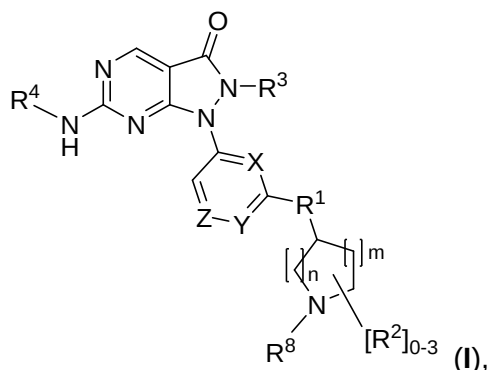
[0005] También se ha sugerido que la cinasa Wee1A tiene un papel en el control de la estequiometría de las histonas mediante la fosforilación de la histona central H₂B en la tirosina 37 en la fase S tardía. Koh, S.-B. *Cell Signal* 94, 110310 (2022).

[0006] Los cánceres asociados con el virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo, como el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC), mostraron una mayor sensibilidad a la inhibición de la cinasa Wee1A. Diab, A. et al *Proc National Acad Sci* 117, 28287-28296 (2020).

[0007] Actualmente se están probando varios inhibidores de la cinasa Wee1A en ensayos clínicos (Bukhari, A. B. et al *Frontiers Oncol* 12, 828684 (2022) y han mostrado actividad en muchas indicaciones. Un estudio de fase II del inhibidor de la cinasa Wee1A AZD1775 (adavosertib) ha mostrado resultados prometedores en mujeres con carcinoma seroso uterino. Liu, J. F. et al *J Clin Oncol* 39, 1531-1539 (2021). Adavosertib también ha demostrado tener efecto en comparación con el monitoreo activo en el cáncer colorrectal metastásico con mutación RAS/TP₅₃. Seligmann, J. F. et al *J Clin Oncol* 39, 3705-3715 (2021). En un ensayo de fase 1b de 18 pacientes con cáncer de ovario resistente al platino, la combinación de ZN-c3 (azenosertib) más paclitaxel produjo ORR del 50 % (*J Clin Oncol* 41, 2023 (suppl 16; abstr 5513)). Dados los signos alentadores de actividad clínica con la inhibición de la cinasa Wee1A, existe una necesidad urgente de nuevos inhibidores de la cinasa Wee1A con potencia y selectividad mejoradas, así como de compuestos que inhiban tanto la cinasa Wee1A como la cinasa Myt1 para maximizar el potencial de eficacia de esta clase objetivo.

COMPENDIO

[0008] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto con la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde cada uno de X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁸, n y m son como se definen más adelante y como se describen en la presente.

[0009] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto con la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0010] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para inhibir la cinasa Wee1A en un paciente o en una muestra biológica, donde el método comprende administrarle al paciente o poner en contacto la muestra biológica con un compuesto con la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0011] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para inhibir tanto la cinasa Wee1A como la cinasa Myt1 en un paciente o en una muestra biológica, donde el método comprende administrarle al paciente o poner en contacto la muestra biológica con un compuesto con la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0012] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la cinasa Wee1A, el método comprende administrarle a un paciente que lo necesite un compuesto con la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0013] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado tanto con la cinasa Wee1A como la cinasa Myt1, el método comprende administrarle a un paciente que lo necesite un compuesto con la fórmula I que tiene actividad dual, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0014] En algunas de tales modalidades, la enfermedad o trastorno relacionada con la cinasa Wee1A es un cáncer. En algunas de tales modalidades, la enfermedad o trastorno relacionada con la cinasa Wee1A y la cinasa Myt1 es un cáncer. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona de un cáncer cerebral, un cáncer cervicocerebral, un cáncer cardíaco, un cáncer gastrointestinal, un cáncer de esófago, un cáncer de tiroides, un cáncer microcítico, un cáncer no microcítico, un cáncer de mama, un cáncer de pulmón, un cáncer de estómago, un cáncer de vesícula biliar/conducto biliar, un cáncer de hígado, un cáncer de páncreas, un cáncer de colon, un cáncer rectal, un cáncer de

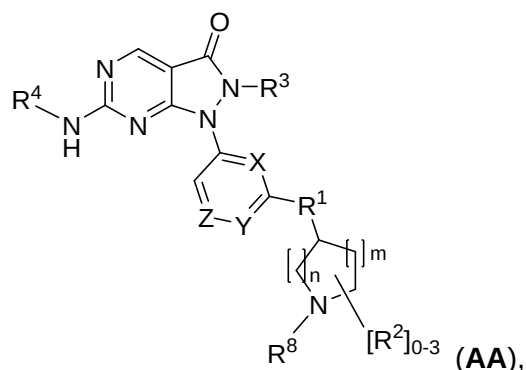
ovario, un coriocarcinoma, un cáncer de cuerpo del útero, un cáncer uterocervical, un cáncer de pelvis renal/uréter, un cáncer de vejiga, un cáncer de próstata, un cáncer de pene, un cáncer testicular, un cáncer fetal, cáncer de Wilms, un cáncer de piel, melanoma maligno, un neuroblastoma, un osteosarcoma, un tumor de Ewing, un sarcoma de partes blandas, una leucemia aguda, una leucemia linfática crónica, una leucemia mielocítica crónica, policitemia vera, un linfoma maligno, mieloma múltiple, un linfoma de Hodgkin y un linfoma no Hodgkin.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

1. Descripción general de los compuestos de la descripción

[0015] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona inhibidores de cinasa Wee1A. En algunas modalidades, dichos compuestos incluyen aquellos de las fórmulas descritas en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde cada variable es como se define y describe en la presente.

[0016] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto que tiene la fórmula estructural AA:



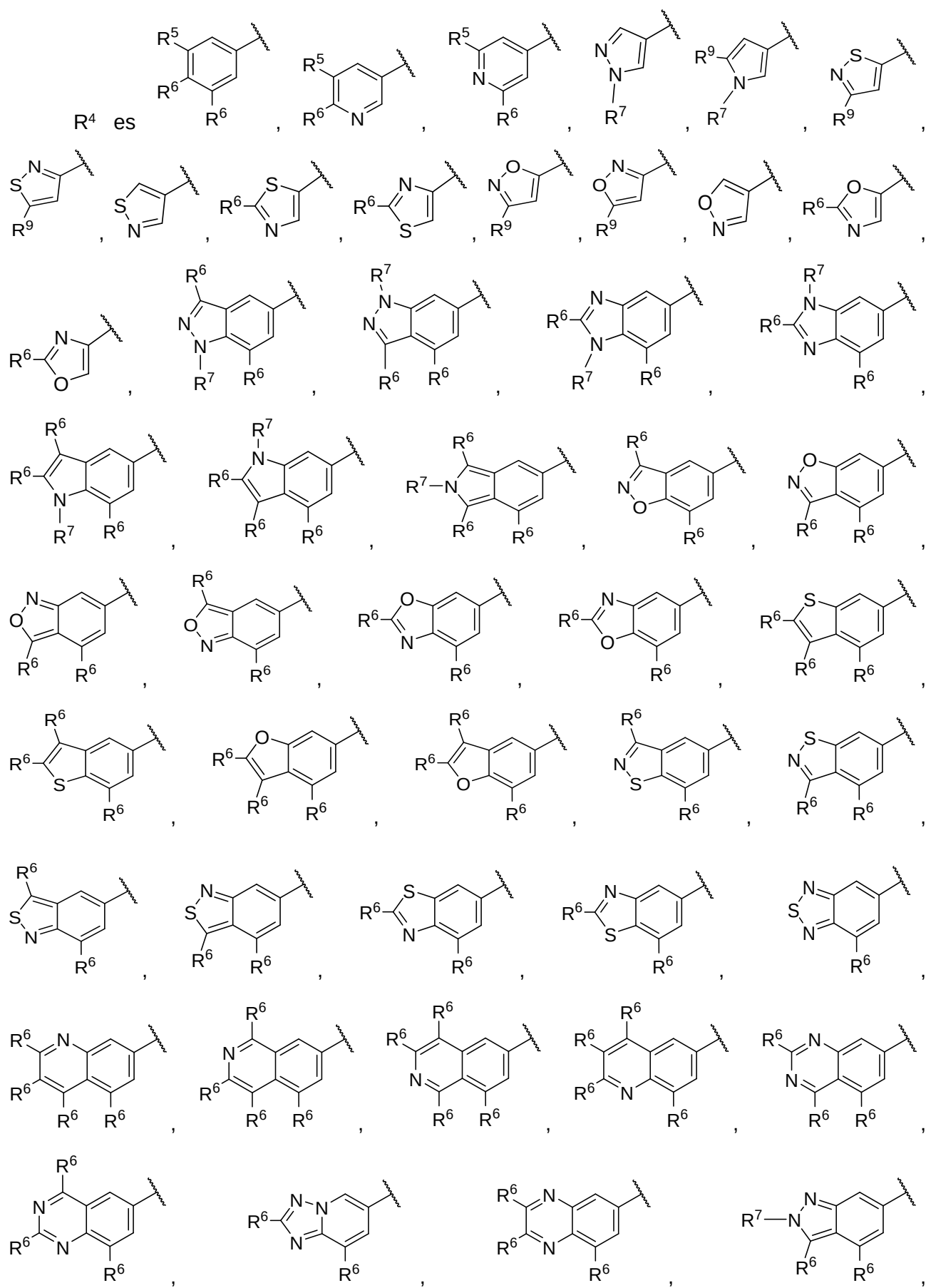
o un solvato, enantiómero, tautómero o diastereómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, donde:

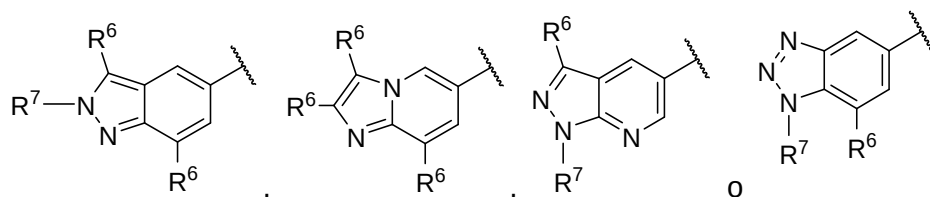
cada uno de X, Y y Z es independientemente CH o N;

R¹ es -O-, -NH-, o -N(alquilo C₁-C₃)-;

cada R² es independientemente fluoro, -CN, alquilo C₁-C₅ no sustituido, alquilo C₁-C₅ sustituido con fluoro o alquilo C₁-C₅ sustituido con ciano, donde dos R² unidos al mismo átomo de carbono se toman opcionalmente juntos para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₇ espiro-fusionado, o dos R² unidos a diferentes átomos de carbono se toman opcionalmente juntos para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₅ puenteado o fusionado, o un R² y R⁸ se toman opcionalmente juntos para formar un anillo de 3-5 miembros puenteado o fusionado;

R³ es -alquilo C₁-C₃ o -CH₂-CH=CH₂;





, donde “~” representa un punto de unión de R⁴ al compuesto;

cada R⁵ y cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo, -CN, -alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, -O-(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido con halo, -O-(alquilo C₁-C₄) sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, un heterocicilo saturado de 3-7 miembros unido a N, un heteroarilo de 5-6 miembros o fenilo, donde no más de dos R⁶ son distintos de hidrógeno; donde R⁵ y un R⁶ en un átomo de anillo adyacente se toman opcionalmente juntos para formar un anillo heterocíclico o cicloalquilo saturado de 4-7 miembros que está fusionado a R⁴;

R⁷ es hidrógeno, -alquilo C₁-C₄, -alquileo C₁-C₄-O-alquilo C₁-C₄, -C(O)-alquilo C₁-C₄ o un cicloalquilo C₃-C₆, donde cualquier parte de alquilo C₁-C₄ o alquileo C₁-C₄ de R⁷ está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo y -CN;

R⁸ es hidrógeno, -alquilo C₁-C₄ o un heterociclo saturado de 4-6 miembros;

R⁹ es hidrógeno, halo, -CN, -alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, -O-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, o un fenilo opcionalmente sustituido;

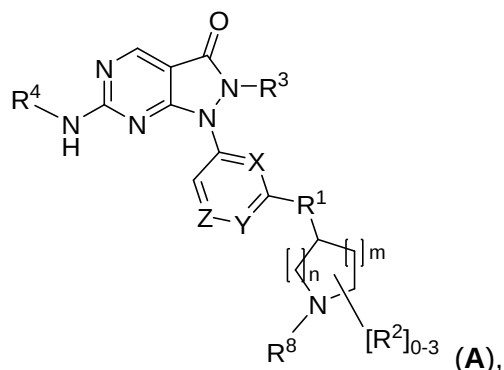
m es 0, 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2 o 3; y

m + n es 1, 2, 3 o 4,

donde cualquier átomo de hidrógeno se reemplaza opcionalmente con deuterio.

[0017] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto que tiene la fórmula estructural A:



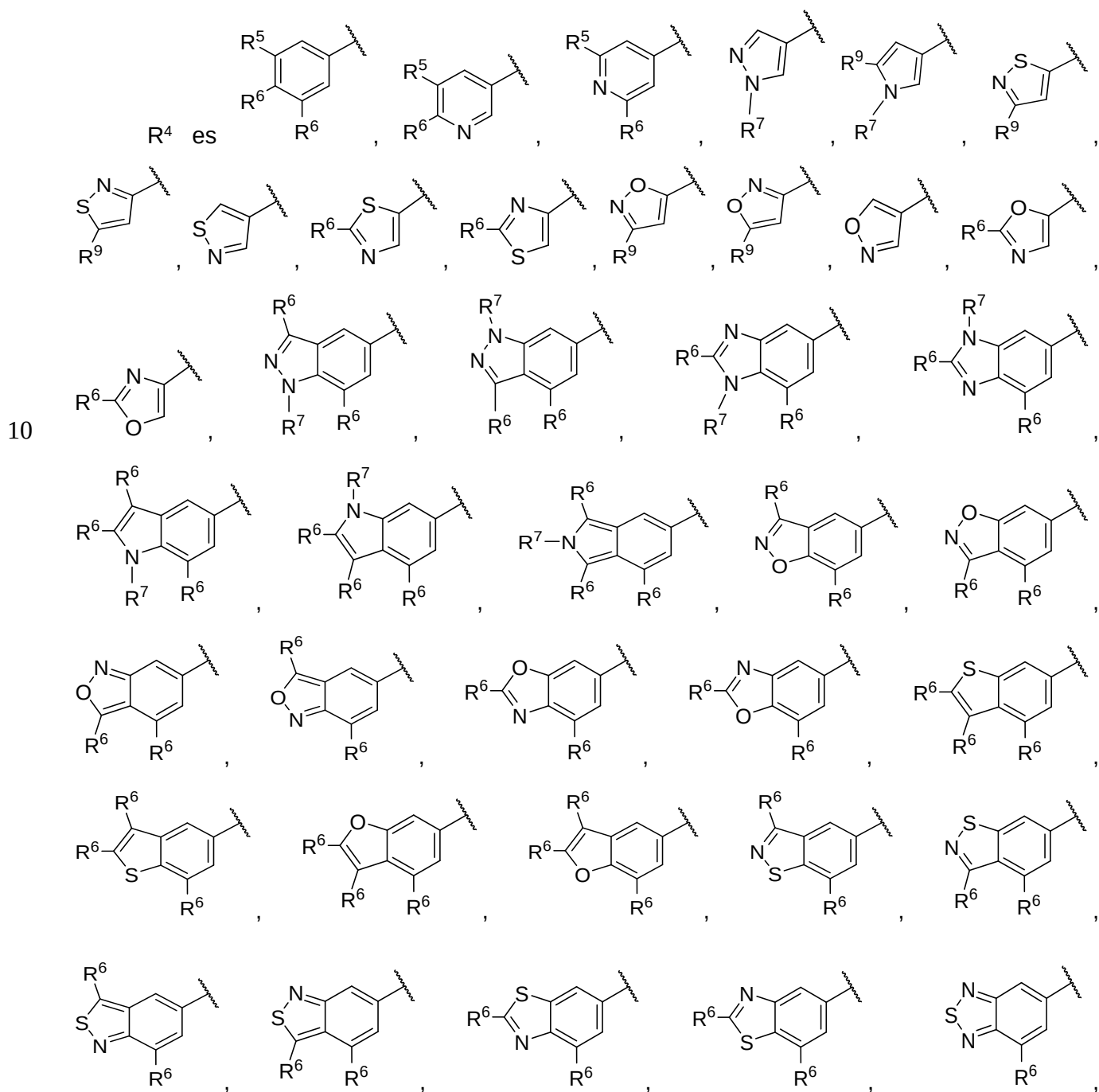
o un solvato, enantiómero, tautómero o diastereómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, donde:

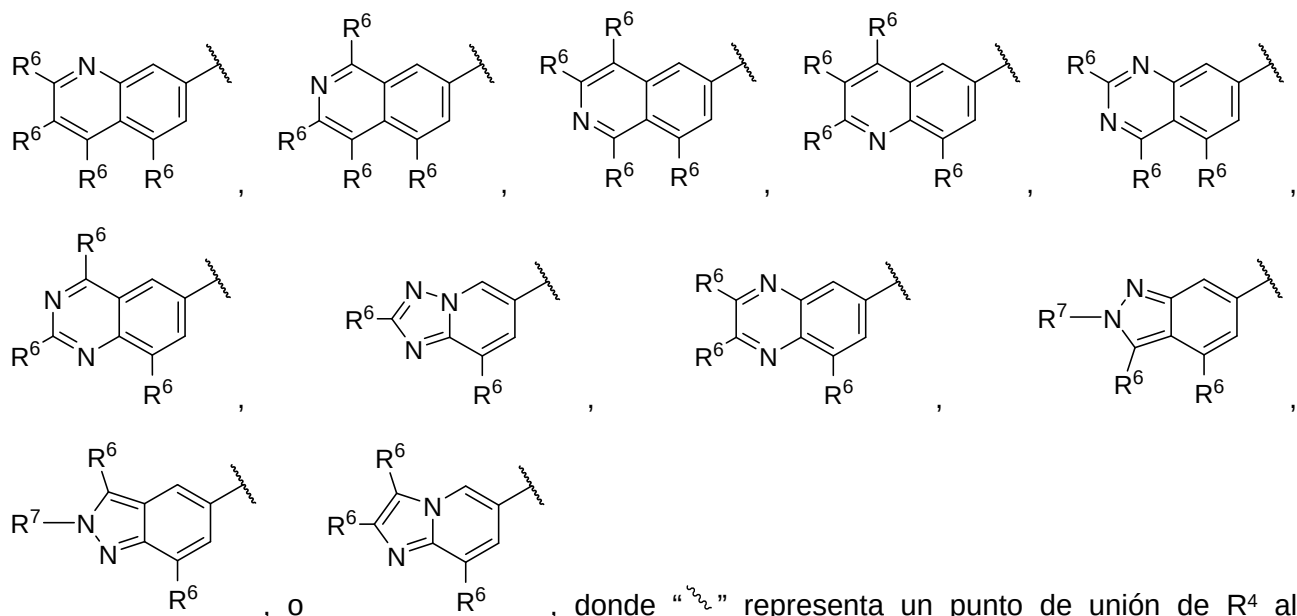
cada uno de X, Y y Z es independientemente CH o N;

R¹ es -O-, -NH-, o -N(alquilo C₁-C₃)-;

5 cada R^2 es independientemente fluoro, -CN, alquilo C_1-C_5 no sustituido, alquilo C_1-C_5 sustituido con fluoro o alquilo C_1-C_5 sustituido con ciano, donde dos R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman opcionalmente juntos para formar un anillo cicloalquilo C_3-C_7 espiro-fusionado, o dos R^2 unidos a diferentes átomos de carbono se toman opcionalmente juntos para formar un anillo cicloalquilo C_3-C_5 puentado, o un R^2 y R^8 se toman opcionalmente juntos para formar un anillo de 3-5 miembros puentado;

R^3 es -alquilo C_1-C_3 o $-CH_2-CH=CH_2$;





5 cada R⁵ y cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo, -CN, -alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, -O-(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido con halo, -O-(alquilo C₁-C₄) sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, un heterociclilo saturado de 3-7 miembros unido a N, un heteroarilo de 5-6 miembros o fenilo, donde no más de dos R⁶ son distintos de hidrógeno; donde R⁵ y un R⁶ en un átomo de anillo adyacente se toman opcionalmente juntos para formar un anillo heterocíclico o

10 cicloalquilo saturado de 4-7 miembros que está fusionado a R⁴;

R⁷ es hidrógeno, -alquilo C₁-C₄, -alquilenio C₁-C₄-O-alquilo C₁-C₄, -C(O)-alquilo C₁-C₄ o un cicloalquilo C₃-C₆, donde cualquier parte de alquilo C₁-C₄ o alquilenio C₁-C₄ de R⁷ está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo y -CN;

R⁸ es hidrógeno, -alquilo C₁-C₄ o un heterociclo saturado de 4-6 miembros;

15 R⁹ es hidrógeno, halo, -CN, -alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, -O-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, o un fenilo opcionalmente sustituido;

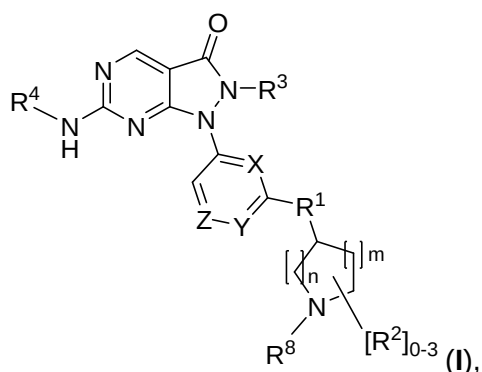
m es 0, 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2 o 3; y

m + n es 1, 2, 3 o 4,

20 donde cualquier átomo de hidrógeno se reemplaza opcionalmente con deuterio.

[0018] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto que tiene la fórmula estructural I:



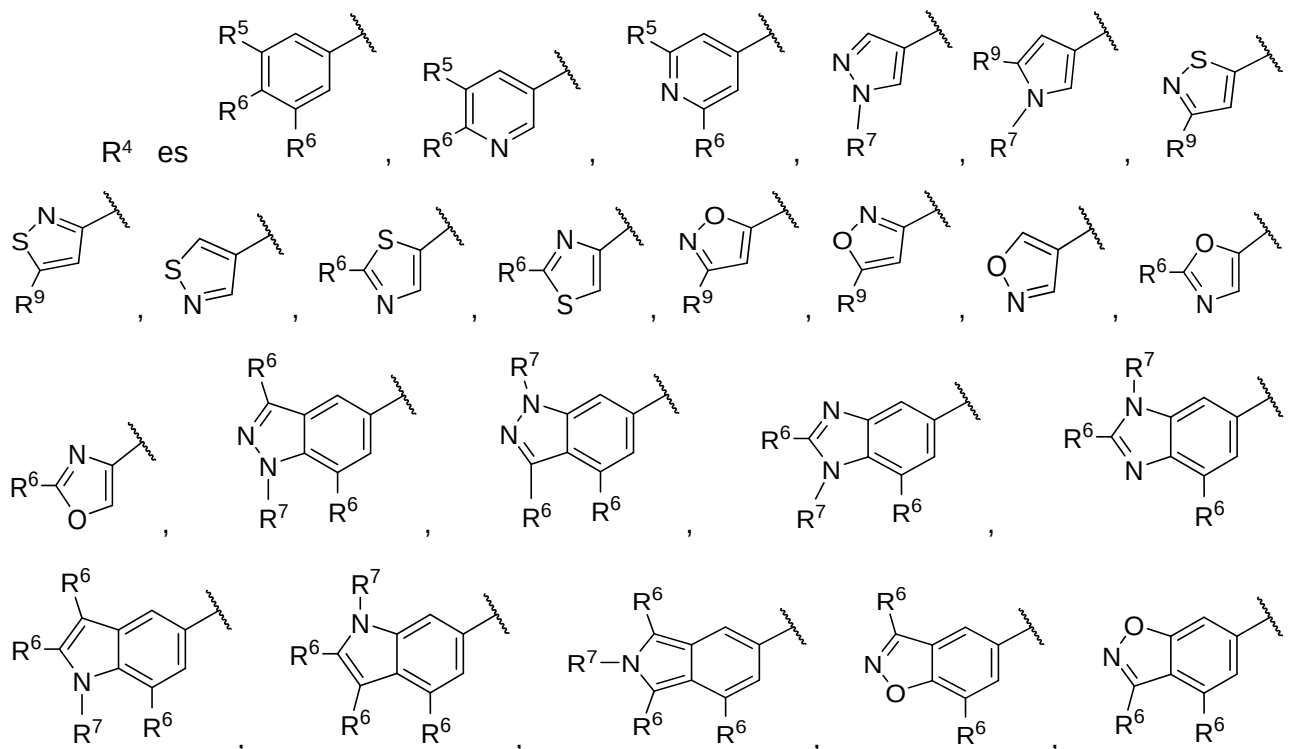
o un solvato, enantiómero, tautómero o diastereómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, donde:

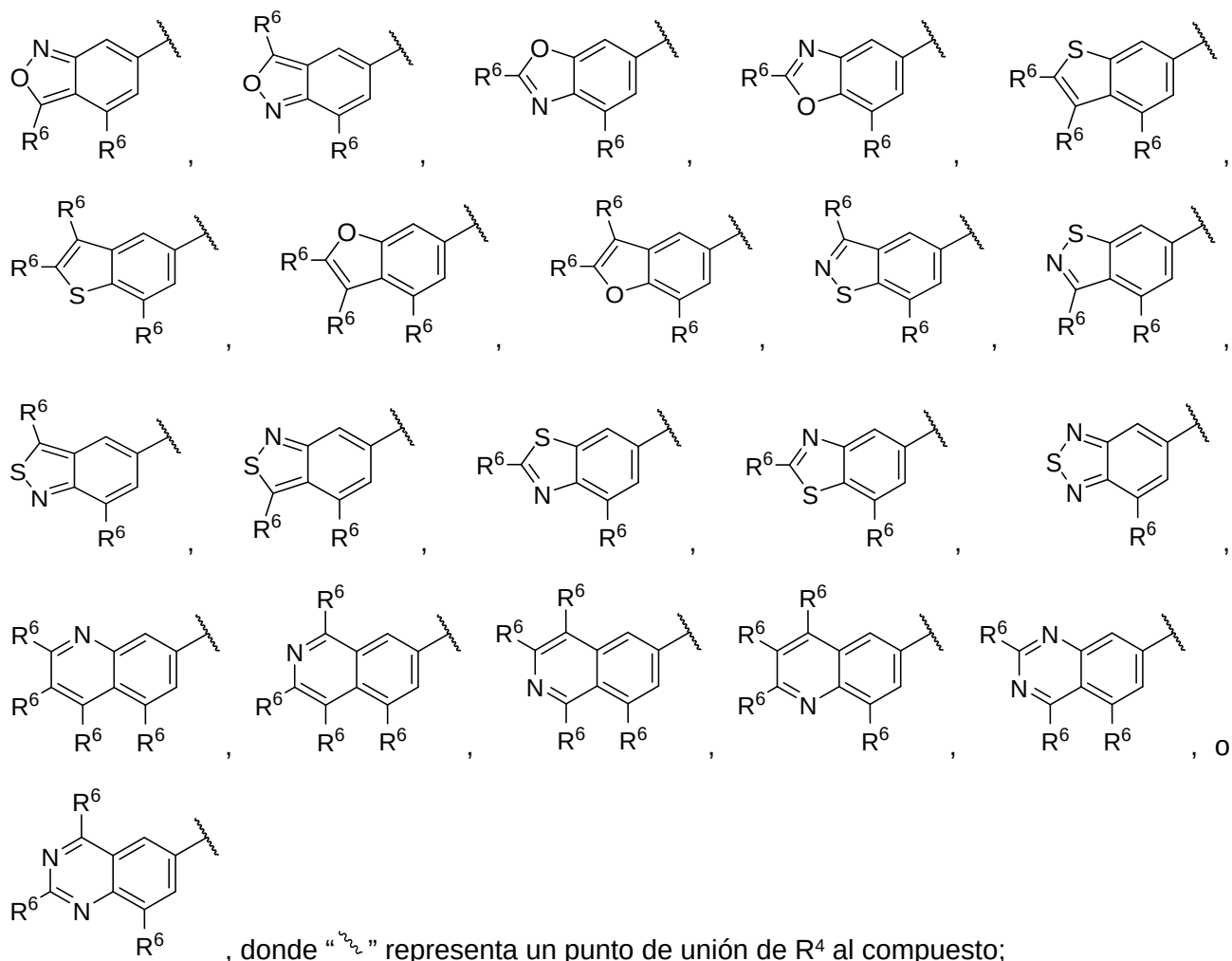
cada uno de X, Y y Z es independientemente CH o N;

5 R^1 es -O-, -NH-, o -N(alquilo C_1 - C_3)-;

cada R^2 es independientemente fluoro, -CN, alquilo C_1 - C_5 no sustituido, alquilo C_1 - C_5 sustituido con fluoro o alquilo C_1 - C_5 sustituido con ciano, donde dos R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman opcionalmente juntos para formar un anillo cicloalquilo C_3 - C_7 espiro-fusionado, o dos R^2 unidos a diferentes átomos de carbono se toman opcionalmente juntos para formar un anillo cicloalquilo C_3 - C_5 puenteado, o un R^2 y R^8 se toman opcionalmente juntos para formar un anillo de 3-5 miembros puenteado;

R^3 es -alquilo C_1 - C_3 o - CH_2 - $CH=CH_2$;





cada R⁵ y cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo, -CN, -alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, -O-(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido con halo, donde no más de dos R⁶ son distintos de hidrógeno; donde R⁵ y un R⁶ en un átomo de anillo adyacente se toman opcionalmente juntos para formar un anillo heterocíclico o cicloalquilo saturado de 4-7 miembros que está fusionado a R⁴;

R⁷ es hidrógeno, -alquilo C₁-C₄ o -alquileno C₁-C₄-O-alquilo C₁-C₄, donde cualquier parte de alquilo C₁-C₄ o alquileno C₁-C₄ de R⁷ está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo y -CN;

R⁸ es hidrógeno o -alquilo C₁-C₄;

R⁹ es hidrógeno, halo, -CN, -alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, -O-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, o un fenilo opcionalmente sustituido;

m es 0 o 1;

n es 0, 1, 2 o 3; y

m y n no son simultáneamente 0.

2. Compuestos y definiciones

[0019] Los compuestos de esta descripción incluyen aquellos descritos en general anteriormente, y se ilustran además mediante las clases, subclases y especies descritas en la presente. Tal como se usan en la presente, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario.

Para los fines de la presente descripción, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75.^a Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5.^a Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, cuyo contenido completo se incorpora en la presente mediante referencia.

[0020] La expresión "alifático" o "grupo alifático", tal como se usa en la presente, significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en la presente "carbociclilo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen de 1-6 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, los grupos alifáticos contienen de 1-5 átomos de carbono alifáticos. En otras modalidades, los grupos alifáticos contienen de 1-4 átomos de carbono alifáticos. En aún otras modalidades, los grupos alifáticos contienen de 1-3 átomos de carbono alifáticos, y aún en otras modalidades, los grupos alifáticos contienen de 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, "cicloalifático" (o "carbociclilo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C₃-C₆ monocíclico que es completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula.

Los grupos alifáticos adecuados incluyen, de modo no taxativo, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

[0021] El término "alquilo", como se utiliza en la presente, significa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que está completamente saturada. Los grupos alquilo ilustrativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, etc.

[0022] El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluida cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), NR⁺ (como en pirrolidinilo sustituido con N).

[0023] La expresión "no saturado", tal como se usa en la presente, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

[0024] Tal como se usa en la presente, el término "parcialmente insaturado" se refiere a un resto que incluye al menos un enlace doble o triple. Se pretende que el término "parcialmente insaturado" abarque restos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero cuando se utiliza para describir un anillo, no se pretende que incluya restos arilo o heteroarilo, tal y como se definen en la presente.

[0025] El término "saturado" se refiere a un resto que no tiene enlaces dobles o triples.

[0026] El término "alquilenos" hace referencia a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquilenos" es un grupo de polimetileno, es decir, $-(CH_2)_n-$, donde n es un número entero positivo, preferentemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 o de 2 a 3. Una cadena de alquilenos sustituida es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno del metileno están reemplazados por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un átomo de carbono.

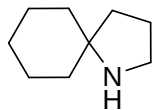
[0027] El término "alquilenos" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una cadena de alquilenos sustituida es un grupo polimetileno que contiene al menos un doble enlace en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un átomo de carbono.

[0028] Los términos "halógeno" y "halo" se utilizan indistintamente y significan F, Cl, Br o I.

[0029] El término "arilo", utilizado solo o como parte de un resto mayor, como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos y bicíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros del anillo, donde cada átomo del anillo es carbono, al menos un anillo en el sistema es aromático y donde cada anillo del sistema contiene de tres a siete miembros del anillo. El término "arilo" se puede usar indistintamente con el término "anillo de arilo". En determinadas modalidades de la presente descripción, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que incluye, entre otros, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que puede tener uno o más sustituyentes. También se incluye dentro del alcance del término "arilo", como se utiliza en la presente, un grupo en el que un anillo aromático se fusiona con uno o más anillos carbocíclicos no aromáticos.

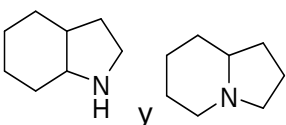
[0030] El término "anillo cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico completamente saturado.

[0031] Un primer anillo está "espiro-fusionado" con un segundo anillo cuando los dos anillos comparten un solo átomo de carbono. Un ejemplo de un sistema de anillo espiro-fusionado es:



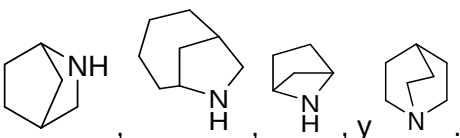
[0032] Un primer anillo se "fusiona" con un segundo anillo cuando los dos anillos comparten dos átomos de carbono que están conectados directamente entre sí. Los ejemplos de sistemas de anillos

fusionados son:

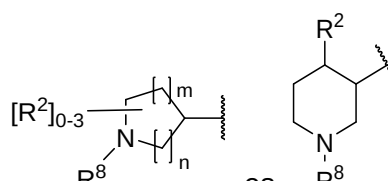
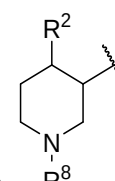
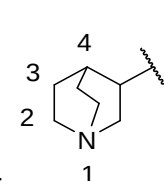


[0033] Un primer anillo está “puenteado” con un segundo anillo cuando los dos anillos comparten dos átomos de carbono del anillo que están separados por al menos un átomo de carbono del anillo.

Los ejemplos de sistemas de anillos puenteados son:



- 5 **[0034]** Una referencia al número de átomos en un anillo puenteado, por ejemplo, un R^2 y un R^8 se toman juntos para formar un anillo puenteado de 3-5 miembros, se refiere a los dos átomos del anillo cabeza de puente más cualquier átomo de anillo adicional entre esos átomos cabeza de puente que forman el anillo que está unido al anillo existente. Por ejemplo, si el anillo definido por la estructura


 es  y R^2 y R^8 se toman juntos para formar , el número de

10 átomos en el anillo puenteado es 4 como se enumera en la estructura puenteada.

- [0035]** Los términos “heteroarilo” y “heteroar-”, usados solos o como parte de un resto más grande, por ejemplo, “heteroaralquilo” o “heteroaralcoxi”, se refieren a grupos que tienen de 5 a 10 átomos en el anillo, preferentemente 5, 6 o 9 átomos en el anillo; que tienen 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica; y que tienen, además de los átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. El término “heteroátomo” hace referencia a nitrógeno, oxígeno o azufre e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, entre otros, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los términos
- 15 “heteroarilo” y “heteroar-”, tal como se usan en la presente, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos arilo o heteroarilo, de manera que el sistema de anillo bi o multicíclico en su totalidad sea completamente aromático. Los ejemplos no taxativos incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-
- 20 quinolizinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo y fenoxazinilo. Un grupo heteroarilo puede ser mono o bicíclico. El término “heteroarilo” se puede usar indistintamente con los términos “anillo de heteroarilo”, “grupo heteroarilo” o “heteroaromático”, cualquiera de los cuales incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término “heteroaralquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido

por un heteroarilo, donde las porciones alquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas independientemente.

[0036] Como se usa en la presente, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente y se refieren a un resto monocíclico estable de 5 a 7 miembros o heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros que está saturado o parcialmente insaturado y tiene, además de los átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, heteroátomos, como se definió anteriormente. Cuando se utiliza en referencia a un átomo de anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. A modo de ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene de 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o +NR (como en pirrolidinilo sustituido con N).

[0037] Un anillo heterocíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualesquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, entre otros, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenil pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo. Los términos "heterociclo", "heterociclilo", "anillo heterocíclico", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico" y "radical heterocíclico" se utilizan indistintamente aquí y también incluyen grupos en los cuales un anillo heterociclilo está fusionado con uno o más anillos oírllo, heteroarilo o cicloalifático, como indolinilo, 3H-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahydroquinolinilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono o bicíclico. El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterociclilo, en donde las porciones alquilo y heterociclilo, independientemente, están opcionalmente sustituidas.

[0038] Como se describe en la presente, los compuestos de la descripción pueden contener restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término «sustituido», ya sea precedido o no por el término «opcionalmente», significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan con un sustituyente adecuado. A menos que se indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser iguales o diferentes en cada puesto. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta descripción son preferentemente aquellas que resultan en la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección y, en ciertas modalidades, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines descritos en el

presente documento.

[0039] Los términos “alquilo C_x-C_y sustituido con ciano” y “alquilo C_x-C_y sustituido con fluoro”, donde cada uno de x e y es un número entero, se refieren al alquilo correspondiente que tiene uno o más de los sustituyentes indicados en lugar de hidrógeno.

5 **[0040]** Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo “opcionalmente sustituido” son independientemente halógeno; -(CH₂)₀₋₄R°; -(CH₂)₀₋₄OR°; -O(CH₂)₀₋₄R°, -O-(CH₂)₀₋₄C(O)OR°; -(CH₂)₀₋₄CH(OR°)₂; -(CH₂)₀₋₄SR°; -(CH₂)₀₋₄Ph, que puede estar sustituido con R°; -(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁Ph que puede estar sustituido con R°; -CH=CHPh, que puede estar sustituido con R°; -(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁-piridilo que puede estar sustituido con R°; -NO₂; -CN; -N₃;
10 (CH₂)₀₋₄N(R°)₂; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)R°; -N(R°)C(S)R°; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)NR°₂; N(R°)C(S)NR°₂; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)OR°; -N(R°)N(R°)C(O)R°; N(R°)N(R°)C(O)NR°₂; N(R°)N(R°)C(O)OR°; -(CH₂)₀₋₄C(O)R°; -C(S)R°; -(CH₂)₀₋₄C(O)OR°; -(CH₂)₀₋₄C(O)SR°; (CH₂)₀₋₄C(O)OSiR°₃; -(CH₂)₀₋₄OC(O)R°; -OC(O)(CH₂)₀₋₄SR°, SC(S)SR°; -(CH₂)₀₋₄SC(O)R°; -(CH₂)₀₋₄C(O)NR°₂; -C(S)NR°₂; -C(S)SR°; -SC(S)SR°, (CH₂)₀₋₄OC(O)NR°₂; C(O)N(OR°)R°; -C(O)C(O)R°; -C(O)CH₂C(O)R°; -C(NOR°)R°;
15 (CH₂)₀₋₄SSR°; -(CH₂)₀₋₄S(O)₂R°; -(CH₂)₀₋₄S(O)₂OR°; -(CH₂)₀₋₄OS(O)₂R°; -S(O)₂NR°₂; (CH₂)₀₋₄S(O)R°; N(R°)S(O)₂NR°₂; -N(R°)S(O)₂R°; -N(OR°)R°; -C(NH)NR°₂; -P(O)₂R°; P(O)R°₂; OP(O)R°₂; -OP(O)(OR°)₂; SiR°₃; -(alquileo C₁₋₄ lineal o ramificado)O-N(R°)₂; o -(alquileo C₁₋₄ lineal o ramificado)C(O)O-N(R°)₂, donde cada R° puede sustituirse tal como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋₆, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, -CH₂-(anillo heteroarilo de 5-6
20 miembros) o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros con 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de R°, tomados juntos con sus átomos intermedios, de un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3-12 miembros con 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre,
25 que se pueden sustituir como se define abajo.

[0041] Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado al tomar dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos intermedios) son, independientemente, halógeno, -(CH₂)₀₋₂R°, -(haloR°), -(CH₂)₀₋₂OH, -(CH₂)₀₋₂OR°, -(CH₂)₀₋₂CH(OR°)₂; O(haloR°), -CN, -N₃, -(CH₂)₀₋₂C(O)R°, -(CH₂)₀₋₂C(O)OH, -(CH₂)₀₋₂C(O)OR°, -(CH₂)₀₋₂SR°, -(CH₂)₀₋₂SH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -
30 (CH₂)₀₋₂NHR°, -(CH₂)₀₋₂NR°₂, -NO₂, -SiR°₃, -OSiR°₃, C(O)SR°, -(C₁₋₄ alquileo lineal o ramificado)C(O)OR°, o -SSR° donde cada R° no está sustituido o cuando está precedido por “halo” está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de alifático C₁₋₄, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5–7 miembros que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los
35 sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen =O y =S.

[0042] Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo

"opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: $=O$, $=S$, $=NNR^*_{2-3}$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*)_{2-3})_{2-3}O-$, o $-S(C(R^*)_{2-3})_{2-3}S-$, donde cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alifático que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo, no sustituido que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que se unen a los carbonos sustituibles vecinales de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-O(CR^*_{2-3})_{2-3}O-$, donde cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0043] Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^* incluyen halógeno, $-R^*$, $(haloR^*)$, OH , $-OR^*$, $-O(haloR^*)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^*$, $-NH_2$, $-NHR^*$, $-NR^*_{2-3}$, o $-NO_2$ donde cada R^* no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0044] Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-R^+$, $-NR^+_{2-3}$, $-C(O)R^+$, $-C(O)OR^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-S(O)_2R^+$, $S(O)_2NR^+_{2-3}$, $-C(S)NR^+_{2-3}$, $-C(NH)NR^+_{2-3}$ o $-N(R^+)S(O)_2R^+$; donde cada R^+ es independientemente hidrógeno, un anillo alifático de C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, $-OPh$ no sustituido, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros sustituido que tiene 0-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R^+ , tomadas junto con sus átomos intervinientes forman un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente insaturado de 3-12 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0045] Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático y el anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre de R^+ son independientemente halógeno, $-R^*$, $(haloR^*)$, $-OH$, $-OR^*$, $-O(haloR^*)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^*$, $-NH_2$, $-NHR^*$, $-NR^*_{2-3}$, o NO_2 , donde cada R^* no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0046] Tal como se utiliza en la presente, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a aquellas sales que, según el criterio médico, son adecuadas para su uso en contacto

con tejidos humanos y animales inferiores sin provocar una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y similares, con una relación beneficio/riesgo correspondiente razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son ampliamente conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al., describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, incorporadas en la presente mediante referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente descripción incluyen las derivadas de bases y ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácidos no tóxicas y farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares.

[0047] Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando corresponde, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados mediante el uso de contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

[0048] A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en la presente también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace Z y E, isómeros rotacionales (atropisómeros) e isómeros conformacionales Z y E. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas, diastereoisoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos, están dentro del alcance de la descripción. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la descripción están dentro del alcance de la descripción. Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en la presente también incluyen compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes

estructuras, incluido el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C , están dentro del alcance de la presente descripción. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos de conformidad con la presente descripción.

5 **[0049]** Las variables y combinaciones de sustituyentes previstas por la presente descripción son solamente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables. El término “estable”, tal como se usa en la presente, se refiere a compuestos que poseen una estabilidad suficiente para permitir su fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para ser útiles para los fines detallados en la presente (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

10 **[0050]** La enumeración de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable en la presente incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo único o combinación de grupos enumerados. La enumeración de una realización para una variable en la presente incluye esa realización como cualquier realización única o en combinación con cualquier otra realización o partes de esta.

15 **[0051]** Tal como se usa en la presente, la expresión “muestra biológica” incluye, de modo no taxativo, cultivos celulares o extractos de estos, material sometido a biopsia obtenido de un mamífero o extractos de este, y cabello, piel, sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de estos. La inhibición de la actividad de una proteína cinasa, por ejemplo, cinasa Wee1A o un mutante de esta, en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos por un experto en la técnica. Los ejemplos de tales propósitos incluyen, de modo no taxativo, transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de muestras biológicas y ensayos biológicos.

20 **[0052]** Tal como se utiliza en la presente, una “enfermedad o trastorno asociado con cinasa Wee1A” o, alternativamente, “una enfermedad o trastorno mediado por cinasa Wee1A” significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial donde se sabe o se sospecha que una cinasa Wee1A, o un mutante de esta, desempeña un papel.

25 **[0053]** El término “sujeto”, tal como se utiliza en la presente, significa un mamífero e incluye sujetos humanos y animales, como animales domésticos (por ejemplo, caballos, perros, gatos, etc.). Los términos “sujeto” y “paciente” se usan indistintamente. En algunas modalidades, el “paciente” o “sujeto” significa un animal, preferentemente un mamífero y, más preferentemente, un ser humano.

30 **[0054]** El término “portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable” hace referencia a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el cual se formula. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones de la presente descripción incluyen, entre otros, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales

como albúmina sérica humana, sustancias amortiguadoras, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógenofosfato de disodio, hidrógenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana. La cantidad de los compuestos de la presente descripción que se puede combinar con los materiales portadores para producir una composición en una forma farmacéutica individual dependerá del hospedador tratado, del modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones proporcionadas se formulan de manera que se pueda administrar una dosis de entre 0,01 a alrededor de 100 mg/kg, o alrededor de 0.1 mg/kg a alrededor de 50 mg/kg, y preferentemente de alrededor de 1 mg/kg a alrededor de 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto/día del inhibidor a un paciente que reciba estas composiciones para obtener el efecto terapéutico deseado. La cantidad de un compuesto de la presente descripción en la composición dependerá también del compuesto particular de la composición.

[0055] Como se usan en la presente, las expresiones “tratamiento”, “tratar” y “que trata” se refieren a aliviar, inhibir, retrasar el inicio, prevenir, mejorar y/o mitigar, parcial o completamente, un trastorno o afección, o uno o más síntomas del trastorno o afección, como se describe en la presente. En algunas modalidades, el tratamiento puede administrarse después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En algunas modalidades, el término “tratar” incluye prevenir o detener la evolución de una enfermedad o trastorno. En otras modalidades, el tratamiento se puede administrar en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuar después de que los síntomas hayan desaparecido, por ejemplo, para prevenir o retrasar su recurrencia. Por lo tanto, en algunas modalidades, el término “tratar” incluye prevenir la recidiva o recurrencia de una enfermedad o trastorno.

[0056] Según se utiliza en la presente, el término “inhibidor” se define como un compuesto que se une y/o inhibe la proteína cinasa diana con afinidad medible. En determinadas modalidades, un inhibidor tiene una IC_{50} y/o constante de unión de menos de alrededor de 50 μM , menos de alrededor de 1 μM , menos de alrededor de 500 nM, menos de alrededor de 100 nM, menos de alrededor de 50 nM, menos de alrededor de 20 nM o menos de alrededor de 10 nM.

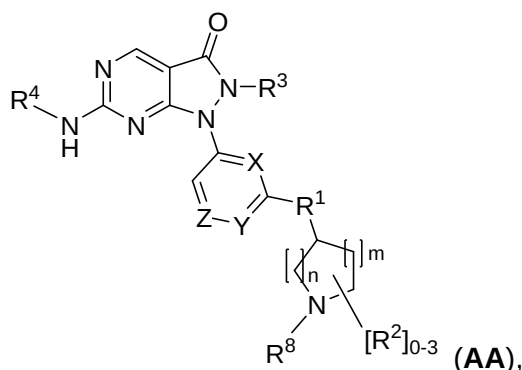
[0057] Los términos “afinidad medible” e “inhibir de forma medible”, como se usan en la presente, significan un cambio medible en la actividad de la cinasa Wee1A o la cinasa Myt1 entre una muestra que comprende un compuesto de la presente descripción, o una composición de este, y una muestra equivalente que comprende la cinasa Wee1A o la cinasa Myt1, en ausencia de dicho compuesto o

composición de este.

[0058] Como se usa en la presente, los términos “inhibidor dual” e “inhibidor dual de la cinasa Wee1A/cinasa Myt1” se usan indistintamente y significan un compuesto descrito en la presente que cumple uno o más de los siguientes criterios: 1) una IC_{50} de actividad de unión de la cinasa Myt1 $\leq$ 100 nM (es decir, “A” o “B” calificada en la Tabla 3); o 2) una EC_{50} de interacción con el objetivo de la cinasa Myt1 $\leq$ 500 nM (es decir, “A” o “B” calificada en la Tabla 4).

3. Descripción de compuestos ilustrativos

[0059] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto que tiene la fórmula estructural AA:



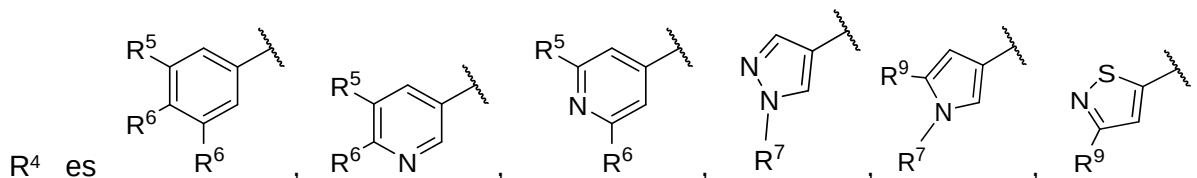
o un solvato, enantiómero, tautómero o diastereómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, donde:

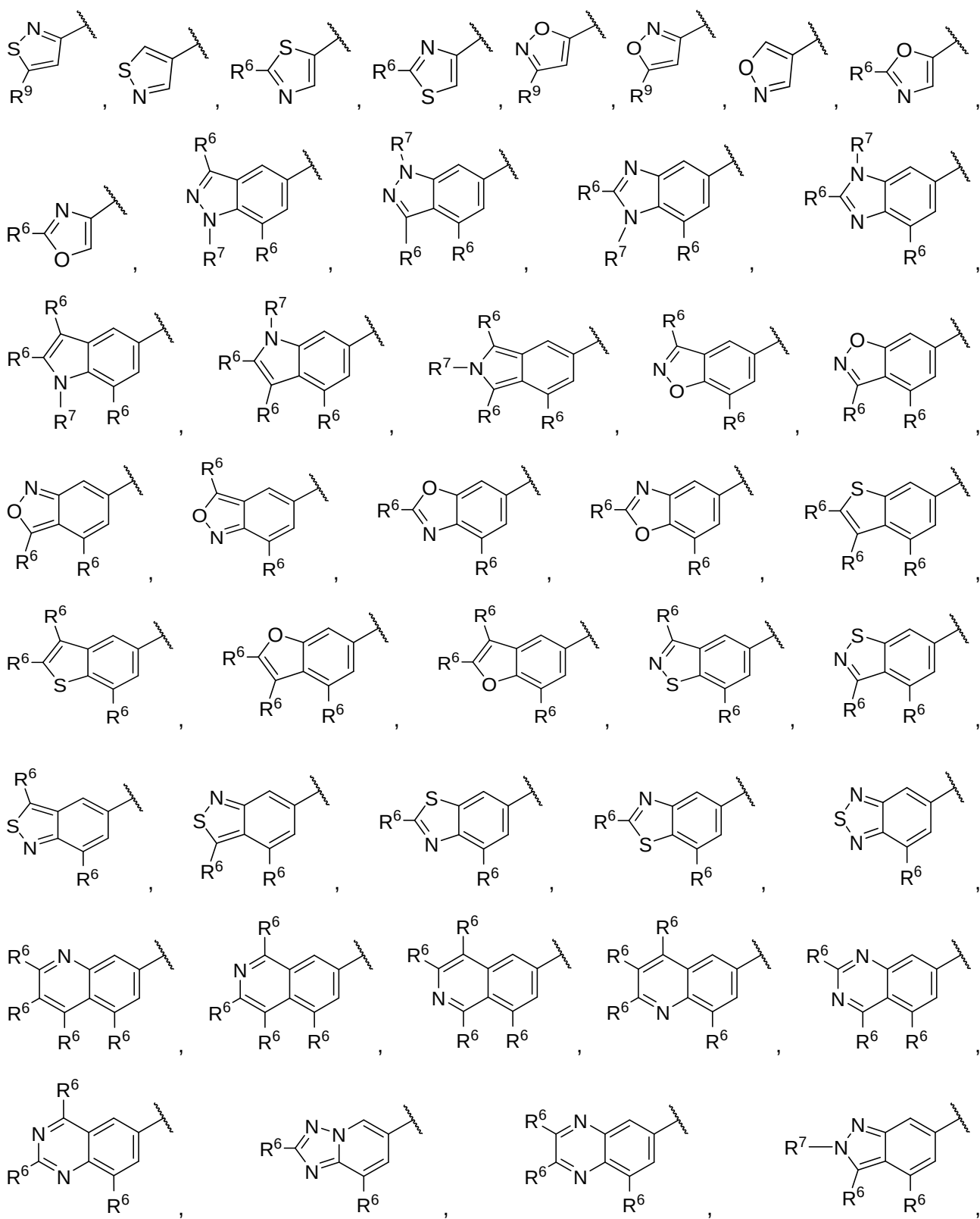
cada uno de X, Y y Z es independientemente CH o N;

R^1 es -O-, -NH-, o -N(alquilo C_1-C_3)-;

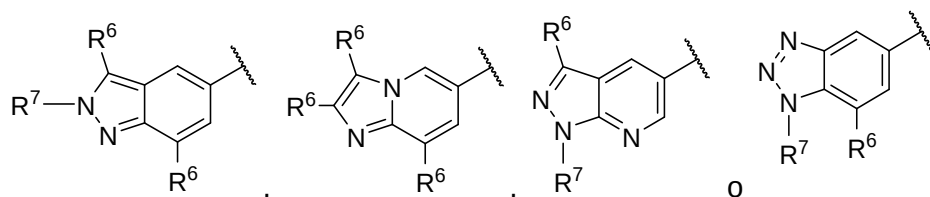
cada R^2 es independientemente fluoro, -CN, alquilo C_1-C_5 no sustituido, alquilo C_1-C_5 sustituido con fluoro o alquilo C_1-C_5 sustituido con ciano, donde dos R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman opcionalmente juntos para formar un anillo cicloalquilo C_3-C_7 espiro-fusionado, o dos R^2 unidos a diferentes átomos de carbono se toman opcionalmente juntos para formar un anillo cicloalquilo C_3-C_5 puenteado o fusionado, o un R^2 y R^8 se toman opcionalmente juntos para formar un anillo de 3-5 miembros puenteado o fusionado;

R^3 es -alquilo C_1-C_3 o -CH₂-CH=CH₂;





5



, donde “~” representa un punto de unión de R⁴ al compuesto;

cada R⁵ y cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo, -CN, -alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, -O-(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido con halo, -O-(alquilo C₁-C₄) sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, un heterocicilo saturado de 3-7 miembros unido a N, un heteroarilo de 5-6 miembros o fenilo, donde no más de dos R⁶ son distintos de hidrógeno; donde R⁵ y un R⁶ en un átomo de anillo adyacente se toman opcionalmente juntos para formar un anillo heterocíclico o cicloalquilo saturado de 4-7 miembros que está fusionado a R⁴;

R⁷ es hidrógeno, -alquilo C₁-C₄, -alquilenos C₁-C₄-O-alquilo C₁-C₄, -C(O)-alquilo C₁-C₄ o un cicloalquilo C₃-C₆, donde cualquier parte de alquilo C₁-C₄ o alquilenos C₁-C₄ de R⁷ está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo y -CN;

R⁸ es hidrógeno, -alquilo C₁-C₄ o un heterociclo saturado de 4-6 miembros;

R⁹ es hidrógeno, halo, -CN, -alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, -O-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, o un fenilo opcionalmente sustituido;

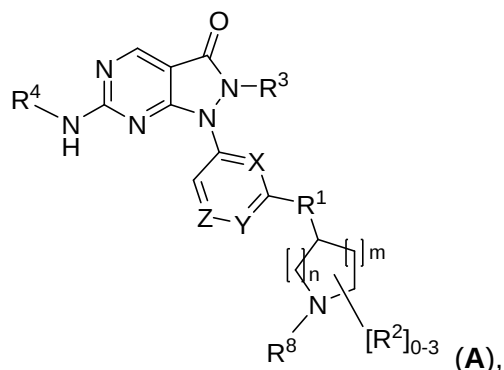
m es 0, 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2 o 3; y

m + n es 1, 2, 3 o 4,

donde cualquier átomo de hidrógeno se reemplaza opcionalmente con deuterio.

[0060] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto que tiene la fórmula estructural A:



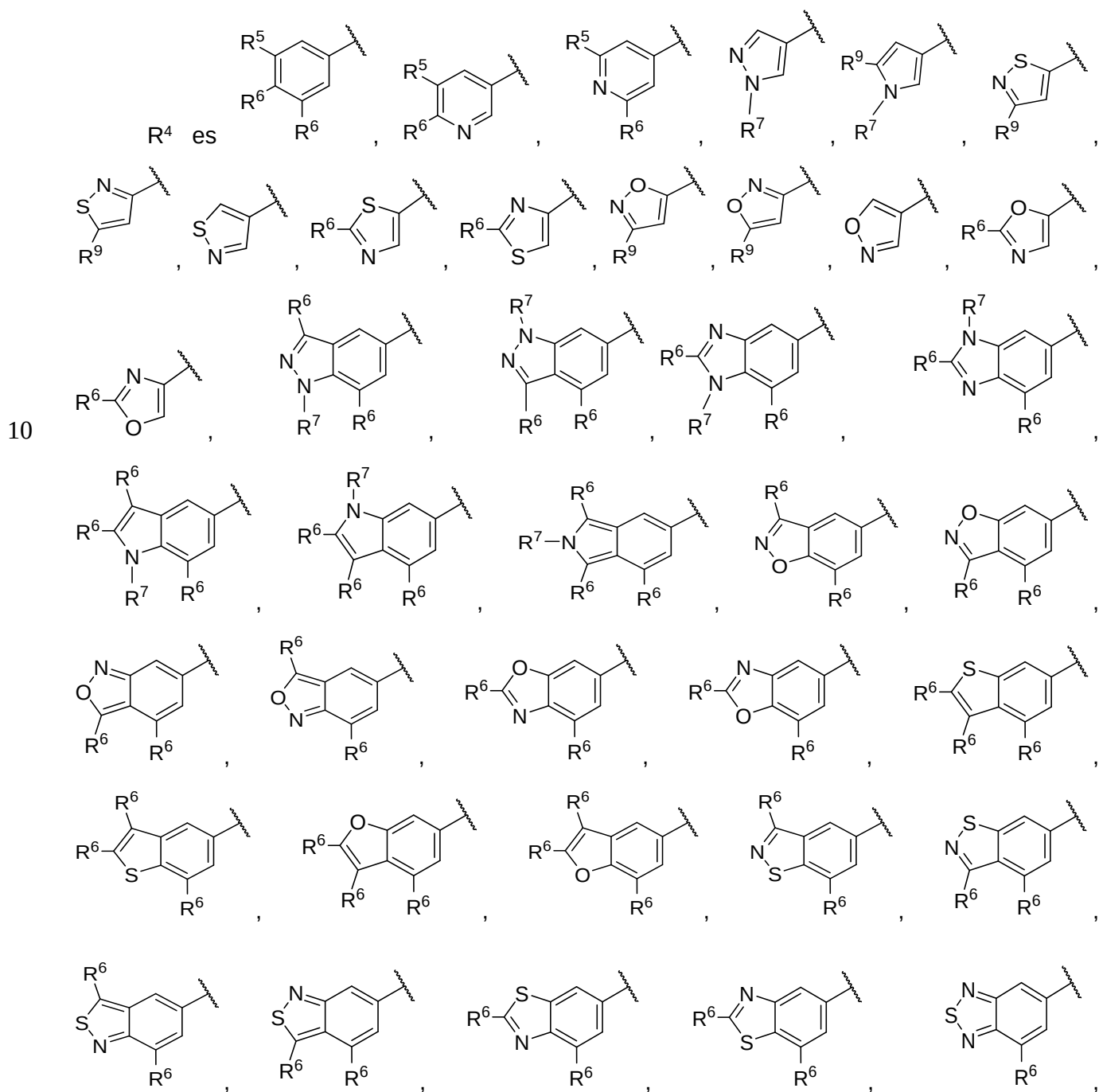
o un solvato, enantiómero, tautómero o diastereómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, donde:

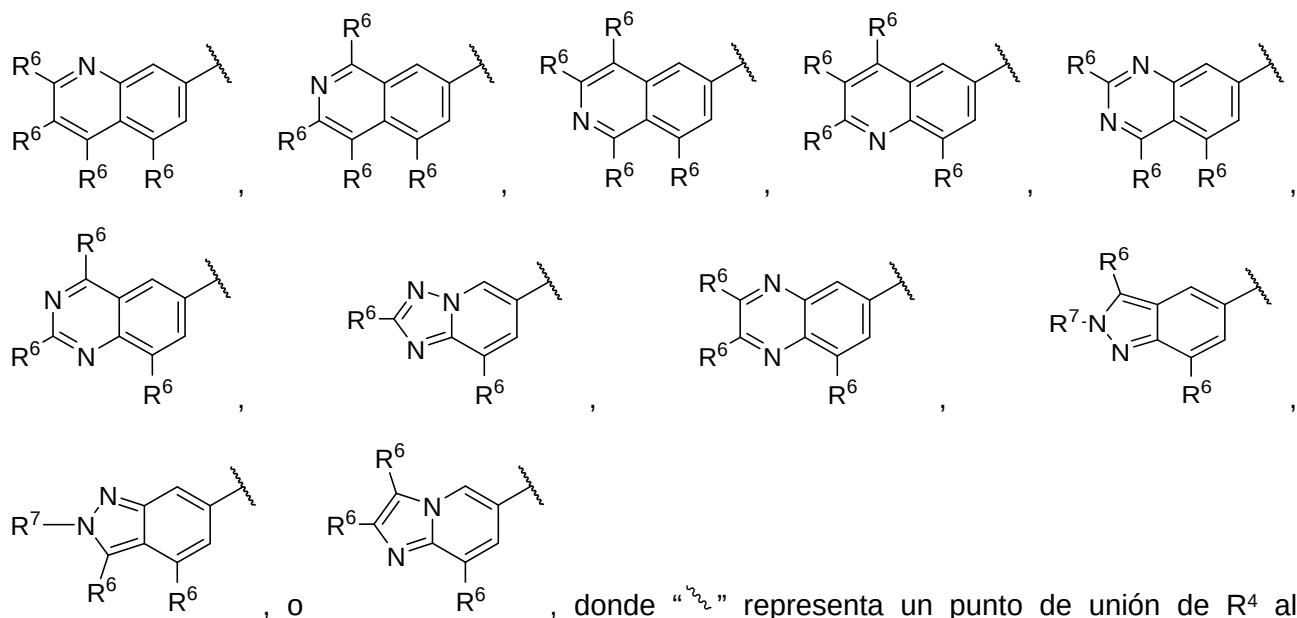
cada uno de X, Y y Z es independientemente CH o N;

R¹ es -O-, -NH-, o -N(alquilo C₁-C₃)-;

5 cada R^2 es independientemente fluoro, -CN, alquilo C_1-C_5 no sustituido, alquilo C_1-C_5 sustituido con fluoro o alquilo C_1-C_5 sustituido con ciano, donde dos R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman opcionalmente juntos para formar un anillo cicloalquilo C_3-C_7 espiro-fusionado, o dos R^2 unidos a diferentes átomos de carbono se toman opcionalmente juntos para formar un anillo cicloalquilo C_3-C_5 puentado, o un R^2 y R^8 se toman opcionalmente juntos para formar un anillo de 3-5 miembros puentado;

R^3 es -alquilo C_1-C_3 o $-CH_2-CH=CH_2$;





- 5 cada R^5 y cada R^6 es independientemente hidrógeno, halo, -CN, -alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con halo, -O-(alquilo C_1 - C_4) opcionalmente sustituido con halo, -O-(alquilo C_1 - C_4) sustituido con cicloalquilo C_3 - C_6 , un heterociclilo saturado de 3-7 miembros unido a N, un heteroarilo de 5-6 miembros o fenilo, donde no más de dos R^6 son distintos de hidrógeno; donde R^5 y un R^6 en un átomo de anillo adyacente se toman opcionalmente juntos para formar un anillo heterocíclico o
- 10 cicloalquilo saturado de 4-7 miembros que está fusionado a R^4 ;

R^7 es hidrógeno, -alquilo C_1 - C_4 , -alquilenio C_1 - C_4 -O-alquilo C_1 - C_4 , -C(O)-alquilo C_1 - C_4 o un cicloalquilo C_3 - C_6 , donde cualquier parte de alquilo C_1 - C_4 o alquilenio C_1 - C_4 de R^7 está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo y -CN;

R^8 es hidrógeno, -alquilo C_1 - C_4 o un heterociclo saturado de 4-6 miembros;

- 15 R^9 es hidrógeno, halo, -CN, -alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con halo, -O-alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con halo, o un fenilo opcionalmente sustituido;

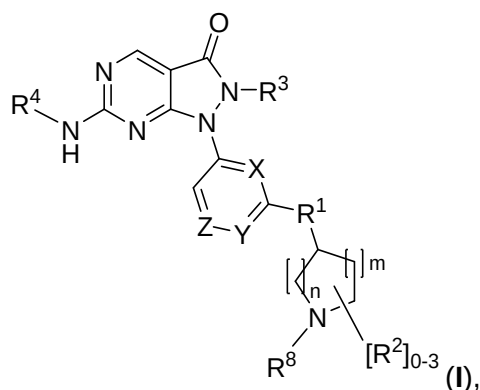
m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2 o 3; y

m + n = 1, 2, 3 o 4,

- 20 donde cualquier átomo de hidrógeno en la Fórmula A está opcionalmente sustituido con deuterio.

[0061] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto que tiene la fórmula estructural I:



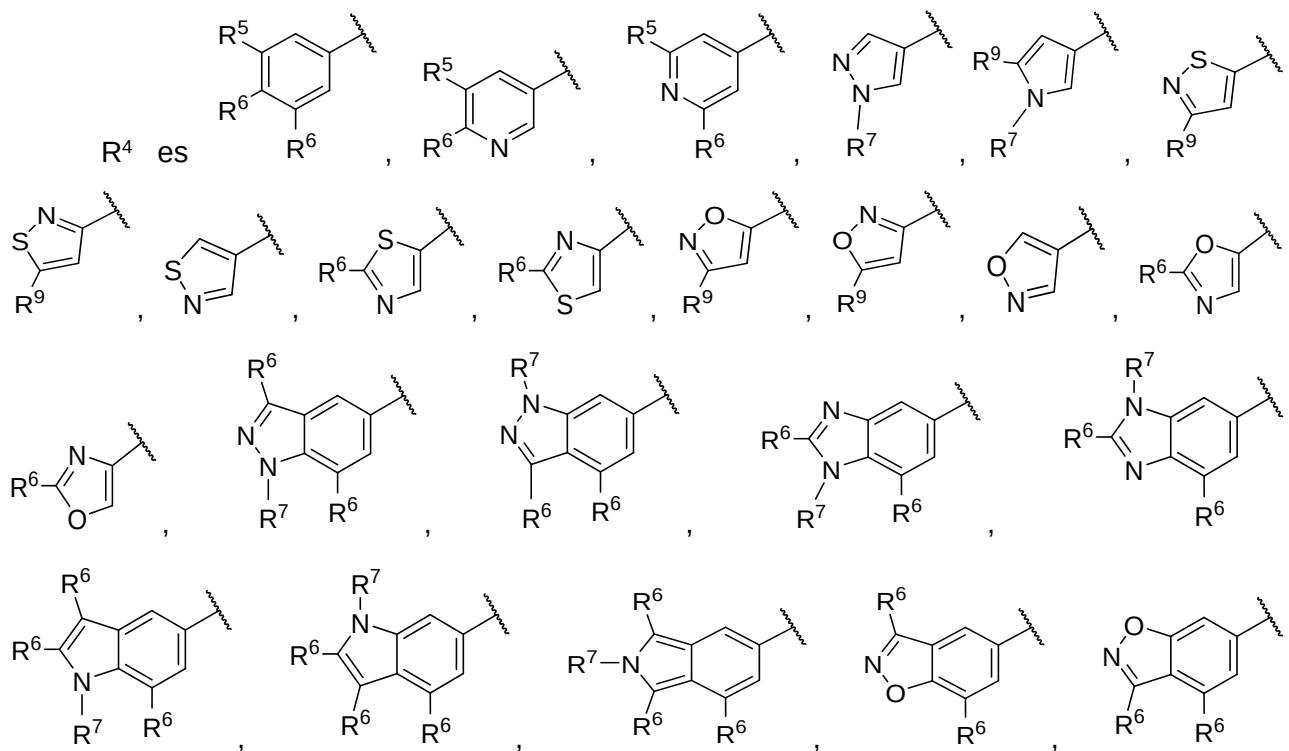
o un solvato, enantiómero, tautómero o diastereómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, donde:

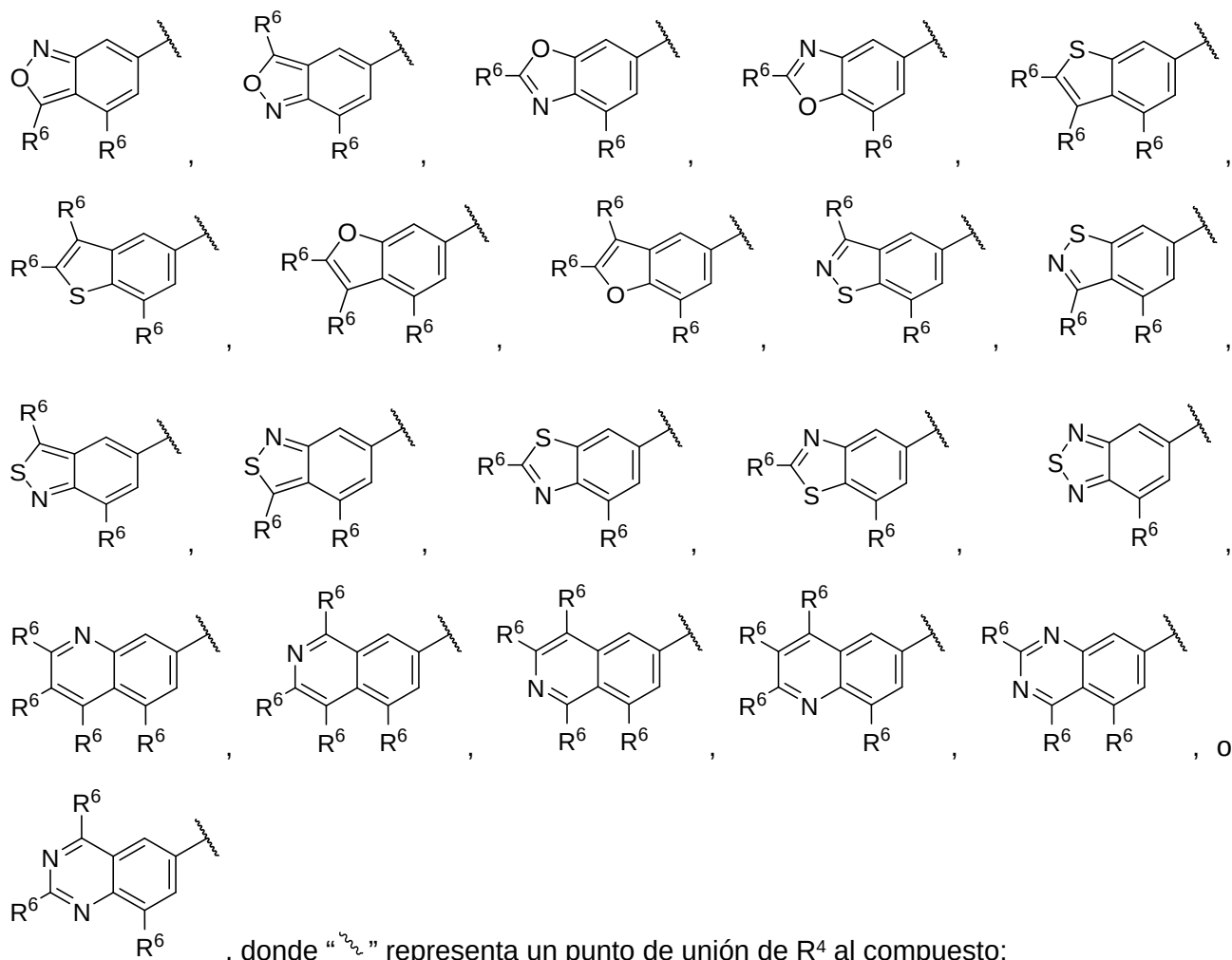
cada uno de X, Y y Z es independientemente CH o N;

5 R^1 es -O-, -NH-, o -N(alquilo C_1-C_3)-;

cada R^2 es independientemente fluoro, -CN, alquilo C_1-C_5 no sustituido, alquilo C_1-C_5 sustituido con fluoro o alquilo C_1-C_5 sustituido con ciano, donde dos R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman opcionalmente juntos para formar un anillo cicloalquilo C_3-C_7 espiro-fusionado, o dos R^2 unidos a diferentes átomos de carbono se toman opcionalmente juntos para formar un anillo cicloalquilo C_3-C_5 puentado, o un R^2 y R^8 se toman opcionalmente juntos para formar un anillo de 3-5 miembros puentado;

R^3 es -alquilo C_1-C_3 o -CH₂-CH=CH₂;





cada R⁵ y cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo, -CN, -alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, -O-(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido con halo, donde no más de dos R⁶ son distintos de hidrógeno; donde R⁵ y un R⁶ en un átomo de anillo adyacente se toman opcionalmente juntos para formar un anillo heterocíclico o cicloalquilo saturado de 4-7 miembros que está fusionado a R⁴;

R⁷ es hidrógeno, -alquilo C₁-C₄ o -alquilenio C₁-C₄-O-alquilo C₁-C₄, donde cualquier parte de alquilo C₁-C₄ o alquilenio C₁-C₄ de R⁷ está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo y -CN;

R⁸ es hidrógeno o -alquilo C₁-C₄;

R⁹ es hidrógeno, halo, -CN, -alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, -O-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, o un fenilo opcionalmente sustituido;

m es 0 o 1;

n es 0, 1, 2 o 3; y

m y n no son simultáneamente 0.

[0062] Como se definió de manera general anteriormente y como se discutió a lo largo de la

presente, cada uno de X, Y y Z es independientemente CH o N.

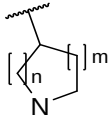
[0063] En algunas modalidades, cada uno de X, Y y Z es CH (es decir, el anillo que comprende X, Y y Z es fen-2,6-diilo). En algunas modalidades, X es N y cada uno de Y y Z es CH (es decir, el anillo es piridin-2,6-diilo). En algunas modalidades, X y Y es N y Z es CH (es decir, el anillo es pirimidin-2,6-diilo). En algunas modalidades, cada uno de X y Z es N e Y es CH (es decir, el anillo es pirazin-2,6-diilo).

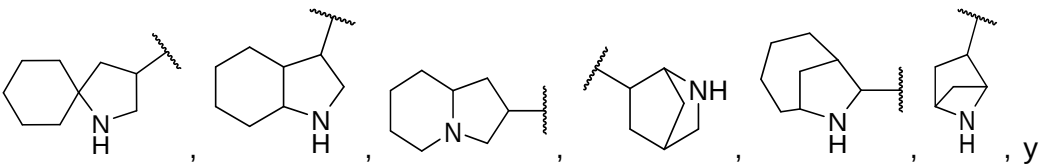
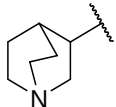
[0064] Como se definió de manera general anteriormente y se discutió a lo largo de la presente, R^1 es -O-, -NH- o -N(alquilo C_1 - C_3)-.

[0065] En algunas modalidades, R^1 es -O-. En algunas modalidades, R^1 es -NH-. En algunas modalidades, R^1 es -N (CH_3)-. En algunas modalidades, R^1 es -N(CH_2CH_3)-. En algunas modalidades, R^1 es -N($CH_2CH_2CH_3$)-.

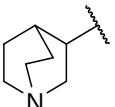
[0066] Como se definió de manera general anteriormente y se discutió a lo largo de la presente, cada R^2 , si está presente, es independientemente fluoro, -CN, alquilo C_1 - C_5 no sustituido, alquilo C_1 - C_5 sustituido con fluoro o alquilo C_1 - C_5 sustituido con ciano, donde dos R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman opcionalmente juntos para formar un anillo cicloalquilo C_3 - C_7 espiro-fusionado, o dos R^2 unidos a diferentes átomos de carbono se toman opcionalmente juntos para formar un anillo cicloalquilo C_3 - C_5 puentado o fusionado, o un R^2 y R^8 se toman opcionalmente juntos para formar un anillo de 3-5 miembros puentado o fusionado;

[0067] El anillo espiro-fusionado, fusionado o puentado en la definición de R^2 se refiere al anillo formado al tomar los dos sustituyentes R^2 o R^2 y R^8 juntos y cómo ese anillo está unido al anillo

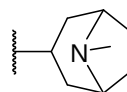
representado como  en la Fórmula I. Los ejemplos de dichos sistemas de anillos espiro-fusionados, fusionados y puentados formados al tomar dos R^2 o un R^2 y un R^8 juntos incluyen, de

modo no taxativo: , y .

[0068] En algunas modalidades, R^2 está ausente. En algunas modalidades, un R^2 y un R^8 se toman

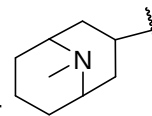
junto con el anillo al que están unidos para formar . En algunas modalidades, un R^2 y un R^8

se toman junto con el anillo al que están unidos para formar



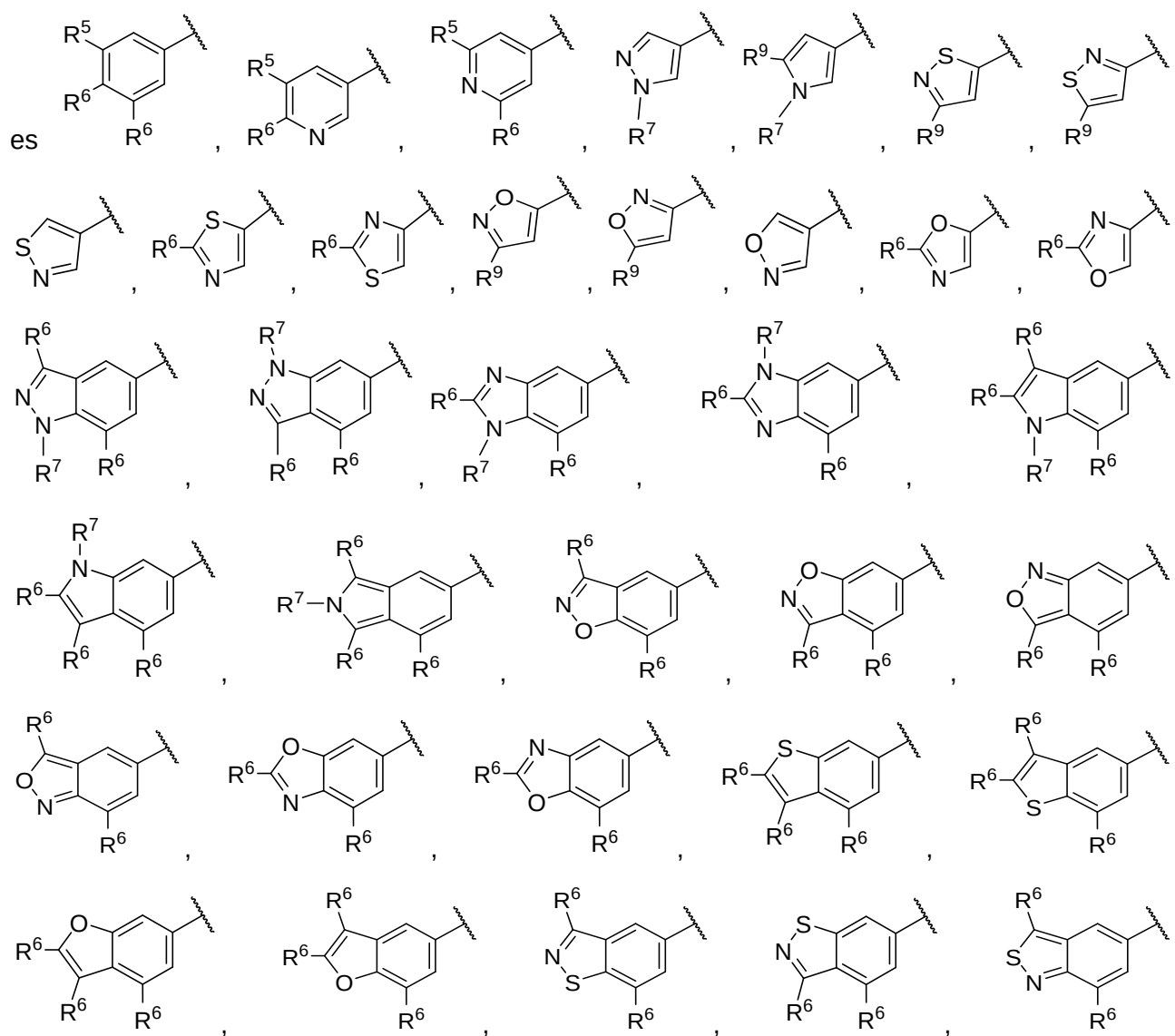
. En algunas modalidades, un

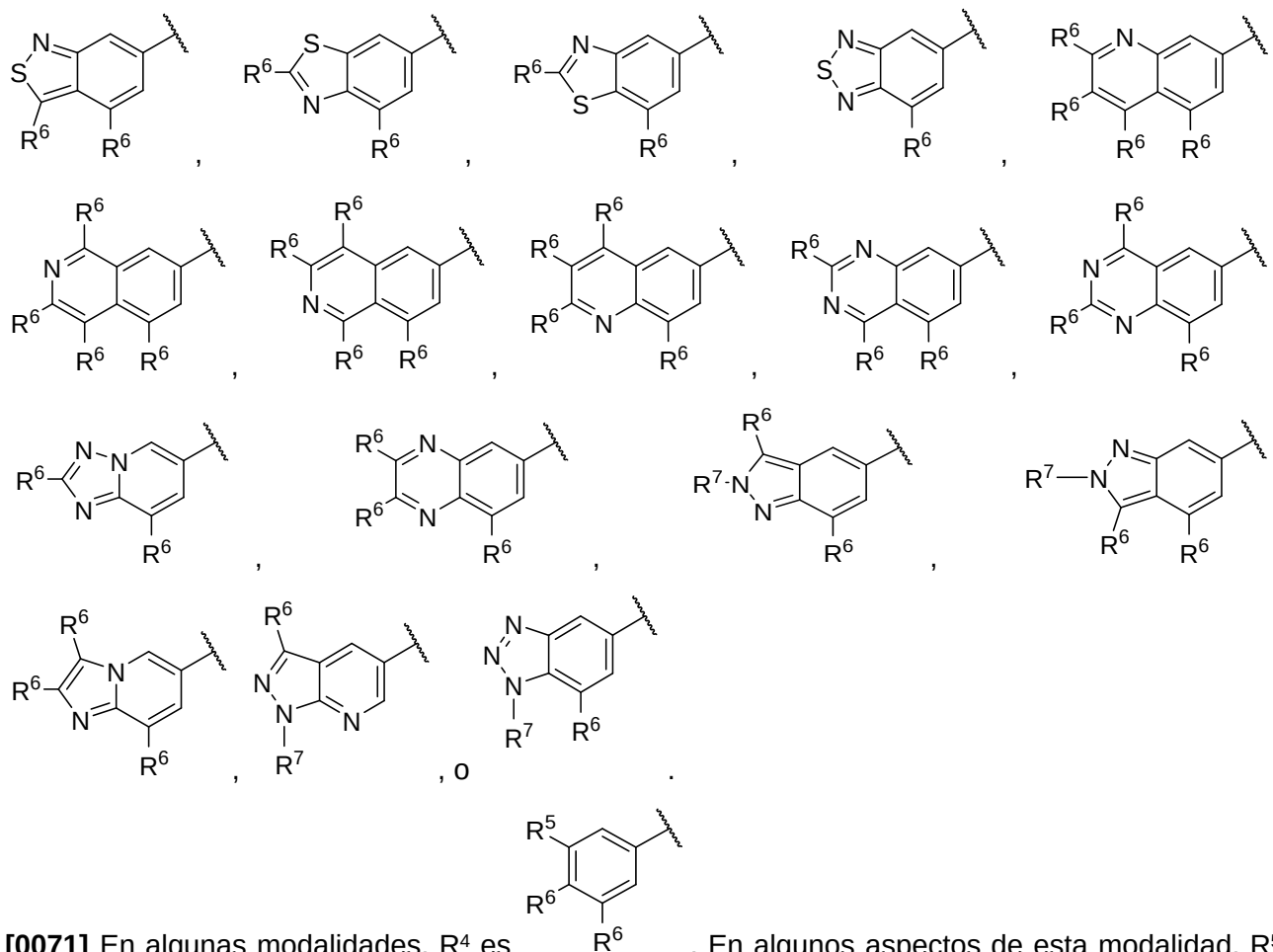
R^2 y un R^8 se toman junto con el anillo al que están unidos para formar

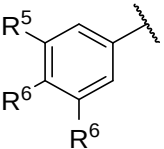


[0069] Como se definió de manera general anteriormente y se discutió a lo largo de la presente, R^3 es -alquilo C_1-C_3 o $-CH_2-CH=CH_2$. En algunas modalidades, R^3 es $-CH_2-CH=CH_2$. En algunas modalidades, R^3 es metilo. En algunas modalidades, R^3 es etilo. En algunas modalidades, R^3 es n-propilo.

[0070] Como se definió de manera general anteriormente y se discutió a lo largo de la presente, R^4



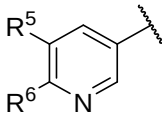


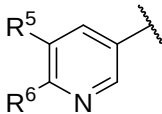
- 5 **[0071]** En algunas modalidades, R⁴ es . En algunos aspectos de esta modalidad, R⁵ es hidrógeno. En algunos aspectos de cualquiera de estas modalidades, R⁵ es alquilo C₁-C₄. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁵ es metilo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁵ es -CN. En algunos aspectos de cualquiera de estas modalidades, R⁵ es halo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁵ es cloro. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁵ es fluoro. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁵ es bromo. En algunos aspectos de cualquiera de estas modalidades, R⁵ es -O-(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido con halo. En algunos aspectos de cualquiera de estas modalidades, R⁵ es -O-(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido con fluoro. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁵ es -OCF₃. En algunos aspectos de esta modalidad, cada R⁶ es hidrógeno. En algunos aspectos de esta modalidad, un R⁶ es hidrógeno y el otro R⁶ es halo. En algunos aspectos de esta modalidad, un R⁶ es hidrógeno y el otro R⁶ es cloro. En algunos aspectos de esta modalidad, un R⁶ es hidrógeno y el otro R⁶ es fluoro. En algunos aspectos de esta modalidad, un R⁶ es hidrógeno y el otro R⁶ es bromo. En algunos aspectos de esta modalidad, un R⁶ es hidrógeno y el otro R⁶ es -alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo. En algunos aspectos de esta modalidad, un R⁶ es hidrógeno y el otro R⁶ es -alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con fluoro.
- 20 En algunos aspectos de esta modalidad, un R⁶ es hidrógeno y el otro R⁶ es -CH₃. En algunos

aspectos de esta modalidad, un R⁶ es hidrógeno y el otro R⁶ es -CF₃. En algunos aspectos de esta modalidad, un R⁶ es hidrógeno y el otro R⁶ es -O(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido con halo. En algunos aspectos de esta modalidad, un R⁶ es hidrógeno y el otro R⁶ es -O(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido con fluoro. En algunos aspectos de esta modalidad, un R⁶ es hidrógeno y el otro R⁶ es -OCH₃. En algunos aspectos de esta modalidad, un R⁶ es hidrógeno y el otro R⁶ es -OCH₂CF₃. En algunos aspectos de esta modalidad, un R⁶ es hidrógeno y el otro R⁶ es -CN. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁵ y el R⁶ unido a un átomo de anillo adyacente se toman juntos para formar metilendioxi. En algunos aspectos de esta modalidad, un R⁶ es hidrógeno y el otro R⁶ es ciclopropilmetoxi. En algunos aspectos de esta modalidad, un R⁶ es hidrógeno y el otro R⁶ es morfolinilo. En algunos aspectos de esta modalidad, un R⁶ es metilo y el otro R⁶ es morfolinilo. En algunos aspectos de esta modalidad, un R⁶ es hidrógeno y el otro R⁶ es tiomorfolinilo. En algunos aspectos de esta modalidad, un R⁶ es hidrógeno y el otro R⁶ es 2-metilpropan-1-iloxi. En algunos aspectos de esta modalidad, un R⁶ es hidrógeno y el otro R⁶ es 1-metil-1H-pirazolilo. En algunos aspectos de esta modalidad, un R⁶ es hidrógeno y el otro R⁶ es fenilo opcionalmente sustituido con halo. En algunos aspectos de esta modalidad, un R⁶ es hidrógeno y el otro R⁶ es etiloxi opcionalmente sustituido con halo.

[0072] En algunas modalidades, R⁴ es cualquiera de fenilo, 3-metilfenilo, 3-cloro-5-bromofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-bromofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-(1-metilpiperidin-4-il)-5-metilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 3-metil-4-trifluorometoxifenilo, 4-(2,2,2-trifluoroetan-1-il)oxifenilo, 3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetan-1-il)oxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-metil-4-clorofenilo, 3-metil-4-fluorofenilo, 3-metil-5-fluorofenilo, 3-metil-4-cianofenilo, 3-metil-4-metoxifenilo, 3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetan-1-iloxi)fenilo, o 3,4-metilenedioxifenilo.

[0073] En algunas modalidades, R⁴ es cualquiera de 4-(ciclopropilmetiloxi)fenilo, 4-(morfolin-4-il)fenilo, 4-(tiomorfolin-4-il)fenilo, 4-(2-metilpropan-1-iloxi)fenilo, 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilo, 4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilo, 3-metil-4-(morfolin-4-il)fenilo, 4-(fenil)fenilo, 3-bromofenilo, 3-cianofenilo, 4-(2-fluoroetan-1-iloxi)fenilo, 4-cianofenilo, , 4-(1,1-dioxotiazinan-4-il)fenilo, 3-(piridin-3-il)fenilo, 3-(pirimidin-5-il)fenilo, 3-(1H-imidazol-1-il)fenilo, 3-(1H-pirazol-1-il)fenilo, 3-(d3-metil)fenilo, 4-(3-fluoropropan-1-iloxi)fenilo o 4-etoxifenilo.



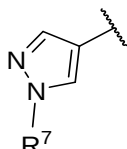
[0074] En algunas modalidades, R⁴ es . En algunas modalidades, R⁴ es . En algunos aspectos de cualquiera de estas dos modalidades, R⁵ es hidrógeno. En algunos aspectos de cualquiera de estas modalidades, R⁵ es halo. En algunos aspectos de cualquiera de estas modalidades, R⁵ es cloro. En algunos aspectos de cualquiera de estas modalidades, R⁵ es fluoro. En algunos aspectos de cualquiera de estas modalidades, R⁵ es ciano. En algunos aspectos de

cualquiera de estas modalidades, R⁵ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo. En algunos aspectos de cualquiera de estas modalidades, R⁵ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con fluoro. En algunos aspectos de cualquiera de estas modalidades, R⁵ es -O-alquilo C₁-C₄. En algunos aspectos de cualquiera de estas modalidades, R⁵ es metoxi. En algunos aspectos de cualquiera de estas modalidades, R⁵ es metilo. En algunos aspectos de cualquiera de estas modalidades, R⁵ es -CF₃. En algunos aspectos de cualquiera de estas modalidades, R⁶ es hidrógeno. En algunos aspectos de cualquiera de estas modalidades, R⁶ es metilo. En algunos aspectos de cualquiera de estas modalidades, R⁶ es -O-alquilo C₁-C₄. En algunos aspectos de cualquiera de estas modalidades, R⁶ es metoxi. En algunos aspectos de cualquiera de estas modalidades, R⁶ es -O-haloalquilo C₁-C₄. En algunos aspectos de cualquiera de estas modalidades, R⁶ es 2-fluoroetoxi.

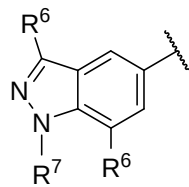
[0075] En algunas modalidades, R⁴ es cualquiera de 2-metilpiridin-4-il, 6-metilpiridin-3-ilo, 2,6-dimetilpiridin-4-ilo, 2-trifluorometil-6-metilpiridin-4-ilo o 2-trifluorometilpiridin-4-ilo.

[0076] En algunas modalidades, R⁴ es cualquiera de piridin-3-ilo, 2-metilpiridin-5-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-5-ilo, 3-cloropiridin-5-ilo, 3-fluoropiridin-5-ilo, 3-cianopiridin-5-ilo, 3-metilpiridin-5-ilo o 3-metoxipiridin-5-ilo.

[0077] En algunas modalidades, R⁴ es 2-(2-fluoroetoxi)piridin-5-ilo.



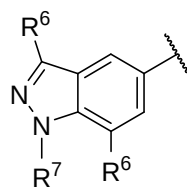
[0078] En algunas modalidades, R⁴ es . En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con fluoro. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es metilo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es etilo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es propilo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es isopropilo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es -CH₂CH(CH₃)₂. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es -CH₂C(CH₃)₂F. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es -CH₂CH₂CF₃. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁴ es cualquiera de 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1-propil-1H-pirazol-4-ilo, 1-isopropil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(2,2-dimetiletan-1-il)pirazol-4-ilo, 1-(2-fluoro-2,2-dimetiletan-1-il)-1H-pirazol-4-ilo o 1-(3,3,3-trifluoropropan-1-il)-1H-pirazol-4-ilo.

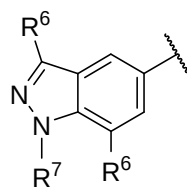


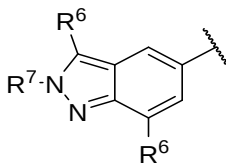
[0079] En algunas modalidades, R⁴ es . En algunos aspectos de esta modalidad, cada R⁶ es hidrógeno. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es hidrógeno. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con fluoro. En algunos

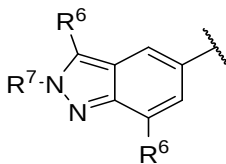
aspectos de esta modalidad, R⁷ es metilo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es etilo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es propilo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es isopropilo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es -CH₂CH(CH₃)₂. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es -CH₂C(CH₃)₂F. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es -CH₂CH₂CF₃.

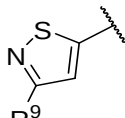
5 En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es ciclopropilo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es isobutilo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es 3-fluoropropilo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁴ es 1-metil-1H-indazol-5-ilo. En algunas modalidades, R⁴ se selecciona de 1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-etil-1H-indazol-5-ilo, 1-isopropil-1H-indazol-5-ilo, 1-propil-1H-indazol-5-ilo, 1-(3-fluoropropan-1-il)-1H-indazol-5-ilo, 1-isobutil-1H-indazol-5-ilo y 1-ciclopropil-1H-indazol-5-ilo.

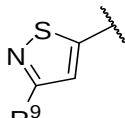


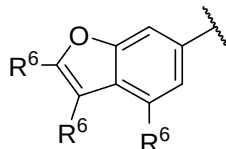
[0080] En algunas modalidades, cuando R⁴ es , un R⁶ es hidrógeno y el otro R⁶ es metilo o halo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁴ es 3-cloro-1H-indazol-5-ilo, 3-metil-1H-indazol-5-ilo o 1,3-dimetil-1H-indazol-5-ilo.

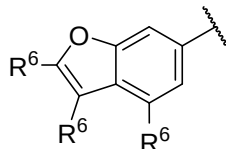


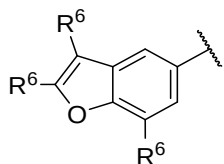
[0081] En algunas modalidades, R⁴ es . En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es hidrógeno. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es metilo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es etilo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es t-butilo. En algunos aspectos de esta modalidad, cada R⁶ es hidrógeno. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁴ es 2-metil-2H-indazol-5-ilo o 2-etil-2H-indazol-5-ilo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁴ es 2-(t-butil)-2H-indazol-5-ilo.



20 **[0082]** En algunas modalidades, R⁴ es . En algunos aspectos de esta modalidad, R⁹ es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁹ es fenilo no sustituido. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁴ es 3-fenilisotiazol-5-ilo.

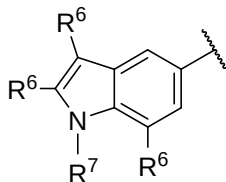


[0083] En algunas modalidades, R⁴ es . En algunas modalidades, R⁴ es



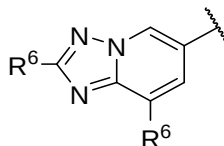
. En algunos aspectos de cada una de estas modalidades, cada R⁶ es hidrógeno.

En algunos aspectos de cada una de estas modalidades, dos R⁶ son hidrógeno y el otro R⁶ es distinto de hidrógeno. En algunos aspectos de cada una de estas modalidades, un R⁶ es hidrógeno y los otros dos R⁶ son distintos de hidrógeno. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁴ es benzofuran-6-ilo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁴ es benzofuran-5-ilo.

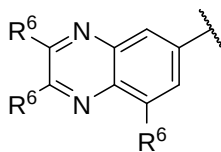


[0084] En algunas modalidades, R⁴ es . En algunos aspectos de esta modalidad,

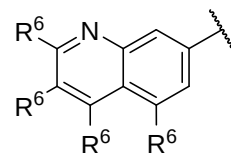
R⁷ es alquilo C₁-C₄. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es metilo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es -C(O)CH₃. En algunos aspectos de esta modalidad, cada R⁶ es hidrógeno. En algunos aspectos de esta modalidad, dos R⁶ son hidrógeno y el otro R⁶ es distinto de hidrógeno. En algunos aspectos de esta modalidad, un R⁶ es hidrógeno y los otros dos R⁶ son distintos de hidrógeno. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁴ es 1-metil-1H-indol-5-ilo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁴ es 1-acetil-1H-indol-5-ilo.



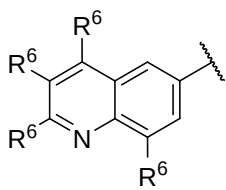
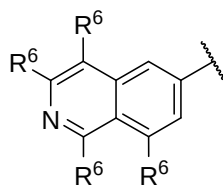
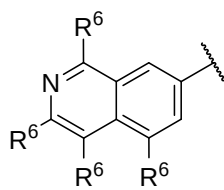
[0085] En algunas modalidades, R⁴ es . En algunos aspectos de esta modalidad, cada R⁶ es hidrógeno. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁴ es 1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-6-ilo.



[0086] En algunas modalidades, R⁴ es . En algunos aspectos de esta modalidad, cada R⁶ es hidrógeno. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁴ es quinoxalin-6-ilo.

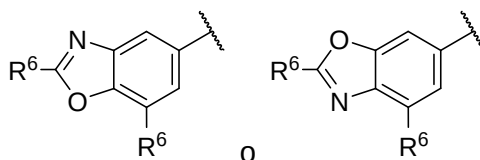


[0087] En algunas modalidades, R⁴ se selecciona de cualquiera de

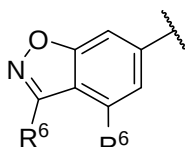


. En algunos aspectos de esta modalidad,

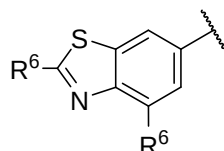
cada R⁶ es hidrógeno. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁴ es quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, isoquinolin-6-ilo o isoquinolin-7-ilo.



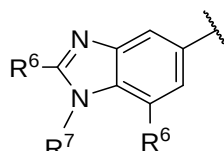
[0088] En algunas modalidades, R⁴ es . En algunos aspectos de estas modalidades, cada R⁶ es hidrógeno. En algunos aspectos de estas modalidades, un R⁶ es hidrógeno y el otro R⁶ es metilo. En algunos aspectos de estas modalidades, R⁴ es 2-metilbenzo[d]oxazol-5-ilo o 2-metilbenzo[d]oxazol-6-ilo.



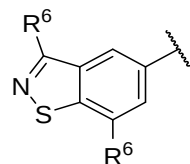
[0089] En algunas modalidades, R⁴ es . En algunos aspectos de estas modalidades, cada R⁶ es hidrógeno. En algunos aspectos de estas modalidades, R⁴ es benzo[d]isoxazol-6-ilo.



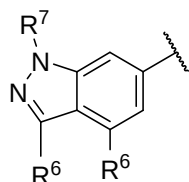
[0090] En algunas modalidades, R⁴ es . En algunos aspectos de esta modalidad, cada R⁶ es hidrógeno. En algunos aspectos de esta modalidad, un R⁶ es hidrógeno y el otro R⁶ es metilo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁴ es benzo[d]tiazol-6-ilo o 2-metilbenzo[d]tiazol-6-ilo.

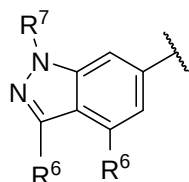


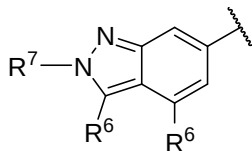
[0091] En algunas modalidades, R⁴ es . En algunos aspectos de esta modalidad, cada R⁶ es hidrógeno. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es metilo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁴ es 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es isopropilo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁴ es 1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo.

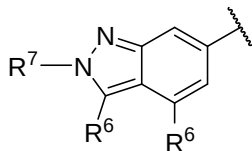


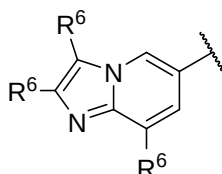
[0092] En algunas modalidades, R⁴ es . En algunos aspectos de esta modalidad, cada R⁶ es hidrógeno. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁴ es benzo[d]tiazol-5-ilo.

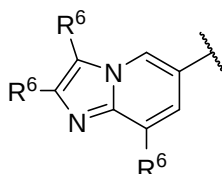


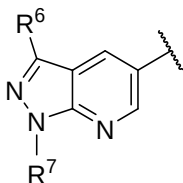
[0093] En algunas modalidades, R⁴ es . En algunos aspectos de esta modalidad, cada R⁶ es hidrógeno. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es metilo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁴ es 1-metil-1H-indazol-6-ilo.

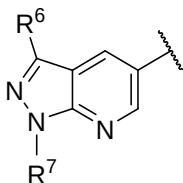


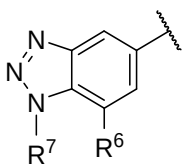
[0094] En algunas modalidades, R⁴ es . En algunos aspectos de esta modalidad, cada R⁶ es hidrógeno. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es metilo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁴ es 2-metil-2H-indazol-6-ilo.

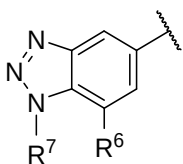


[0095] En algunas modalidades, R⁴ es . En algunos aspectos de esta modalidad, cada R⁶ es hidrógeno. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁴ es imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo.



[0096] En algunas modalidades, R⁴ es . En algunos aspectos de esta modalidad, R⁶ es hidrógeno. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es alquilo C₁-C₄. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es isopropilo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁴ es 1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo.



[0097] En algunas modalidades, R⁴ es . En algunos aspectos de esta modalidad, R⁶ es hidrógeno. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es alquilo C₁-C₄. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁷ es isopropilo. En algunos aspectos de esta modalidad, R⁴ es 1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ilo.

[0098] Como se definió de manera general anteriormente y se discutió a lo largo de la presente, R⁵ es hidrógeno, halo, -CN, -alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, o -O-(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido con halo, o R⁵ y un R⁶ en un átomo de anillo adyacente se toman juntos para formar un anillo heterocíclico o cicloalquilo saturado de 4-7 miembros que está fusionado con

R⁴. En algunas modalidades, R⁵ es hidrógeno. En algunas modalidades, R⁵ es halo. En algunas modalidades, R⁵ es cloro. En algunas modalidades, R⁵ es fluoro. En algunas modalidades, R⁵ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo. En algunas modalidades, R⁵ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con fluoro. En algunas modalidades, R⁵ es metilo. En algunas modalidades, R⁵ es -CF₃. En algunas modalidades, R⁵ y un R⁶ en un átomo de anillo adyacente se toman juntos para formar un anillo heterocíclico o cicloalquilo saturado de 4-7 miembros que está fusionado a R⁴. En algunas modalidades, R⁵ y un R⁶ en un átomo de anillo adyacente se toman juntos para formar un metilendioxi que está fusionado a R⁴.

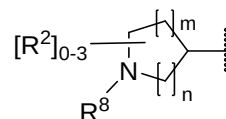
[0099] Como se definió de manera general anteriormente y se discutió a lo largo de la presente, cada R⁶ es independientemente hidrógeno, halo, -CN, -alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, -O-(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido con halo, donde no más de dos R⁶ son distintos de hidrógeno. En algunas modalidades, no más de un R⁶ es distinto de hidrógeno. En algunas modalidades, cada R⁶ es hidrógeno. En algunas modalidades, un R⁶ es halo. En algunas modalidades, un R⁶ es cloro. En algunas modalidades, un R⁶ es fluoro. En algunas modalidades, un R⁶ es bromo. En algunas modalidades, un R⁶ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo. En algunas modalidades, un R⁶ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con fluoro. En algunas modalidades, un R⁶ es -CH₃. En algunas modalidades, un R⁶ es -CF₃. En algunos aspectos de esta modalidad, un R⁶ es hidrógeno y el otro R⁶ es halo. En algunas modalidades, un R⁶ es -O(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido con halo. En algunas modalidades, un R⁶ es -O(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido con fluoro. En algunas modalidades, un R⁶ es -OCH₃. En algunas modalidades, un R⁶ es -OCH₂CF₃. En algunas modalidades, un R⁶ es -CN.

[0100] Como se definió de manera general anteriormente y se discutió a lo largo de la presente, R⁷ es hidrógeno, -alquilo C₁-C₄, -alquileo C₁-C₄-O-alquilo C₁-C₄, -C(O)-alquilo C₁-C₄ o un cicloalquilo C₃-C₆, donde cualquier parte de alquilo C₁-C₄ o alquileo C₁-C₄ de R⁷ está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo y -CN. En algunas modalidades, R⁷ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo. En algunas modalidades, R⁷ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con fluoro. En algunas modalidades, R⁷ es metilo. En algunas modalidades, R⁷ es etilo. En algunas modalidades, R⁷ es propilo. En algunas modalidades, R⁷ es isopropilo. En algunas modalidades, R⁷ es -CH₂CH(CH₃)₂. En algunas modalidades, R⁷ es -CH₂C(CH₃)₂F. En algunas modalidades, R⁷ es -CH₂CH₂CF₃. En algunas modalidades, R⁷ es -CH₂CH₂CH₂F₃. En algunas modalidades, R⁷ es ciclopropilo. En algunas modalidades, R⁷ es -C(O)CH₃.

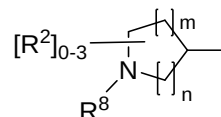
[0101] Como se definió de manera general anteriormente y se discutió a lo largo de la presente, R⁸ es hidrógeno, -alquilo C₁-C₄ o un heterociclo saturado de 4-6 miembros. En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno. En algunas modalidades, R⁸ es metilo. En algunas modalidades, R⁸ es etilo. En algunas modalidades, R⁸ es propilo. En algunas modalidades, R⁸ es oxetan-3-ilo.

[0102] Como se definió de manera general anteriormente y se discutió a lo largo de la presente, R^9 es hidrógeno, halo, -CN, -alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con halo, -O-alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con halo, o un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^9 es fenilo no sustituido.

5 **[0103]** Como se definió de manera general anteriormente y se discutió a lo largo de la presente, el

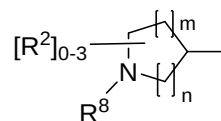


anillo heterocíclico monocíclico representado por la estructura: puede comprender entre 4 (cuando la suma de $m + n$ es 1) y 7 (cuando la suma de $m + n$ es 4) átomos del anillo. En algunas modalidades, ese anillo puede ser un anillo bicíclico espiro-fusionado cuando dos R^2 unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar un anillo cicloalquilo C_3 - C_7 . En algunas modalidades, ese anillo puede ser un anillo bicíclico puenteado cuando dos R^2 unidos a diferentes átomos de carbono se toman juntos para formar un anillo cicloalquilo C_3 - C_5 . En algunas modalidades, ese anillo puede ser un anillo bicíclico puenteado cuando un R^2 y R^8 se toman juntos para formar un anillo de 3-5 miembros. En algunas modalidades, ese anillo puede ser un anillo bicíclico fusionado cuando dos R^2 unidos a diferentes átomos de carbono se toman juntos para formar un anillo cicloalquilo C_3 - C_5 . En algunas modalidades, ese anillo puede ser un anillo bicíclico fusionado cuando un R^2 y R^8 se toman juntos para formar un anillo de 3-5 miembros.

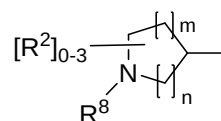


[0104] En algunas modalidades, el anillo representado por la estructura: es un anillo de piperidinilo. En algunos aspectos de estas modalidades, el anillo de piperidinilo es un anillo de piperidin-3-ilo (es decir, n es 1 y m es 2; o n es 3 y m es 0). En algunos aspectos de estas modalidades, el anillo de piperidinilo es un anillo de piperidin-4-ilo (es decir, n es 2 y m es 1). En algunos aspectos de estas modalidades, el sustituyente R^8 en dicho anillo de piperidinilo es hidrógeno. En algunos aspectos de estas modalidades, el sustituyente R^8 en dicho anillo de piperidinilo es metilo. En algunos aspectos de estas modalidades, el sustituyente R^8 en dicho anillo de piperidinilo es trifluorometilo (metilo- d_3). En algunos aspectos de estas modalidades, el sustituyente R^8 en dicho anillo de piperidinilo es etilo. En algunos aspectos de estas modalidades, el sustituyente R^8 en dicho anillo de piperidinilo es isopropilo. En algunos aspectos de estas modalidades, el sustituyente R^8 en dicho anillo de piperidinilo es propilo. En algunos aspectos de estas modalidades, R^2 está ausente. En algunos aspectos de estas modalidades, uno o más de R^2 son metilo. En algunos aspectos de estas modalidades, el anillo de piperidinilo es piperidinil-4-ilo, piperidinil-3-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1- d_3 -metilpiperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-3-ilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, 1-propilpiperidin-4-ilo, 1,2-dimetilpiperidin-4-ilo, 2,2-dimetilpiperidin-4-ilo, 2-metilpiperidin-4-ilo,

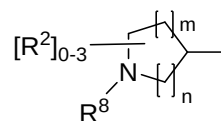
1,2,2-trimetilpiperidin-4-ilo o 1-(oxetan-3-il)piperindin-4-ilo.



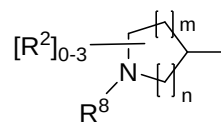
[0105] En algunas modalidades, el anillo representado por la estructura: es un anillo de pirrolidinilo. En algunos aspectos de estas modalidades, el anillo de pirrolidinilo es un anillo de pirrolidin-3-ilo (es decir, n es 1 y m es 1; o n es 2 y m es 0). En algunos aspectos de estas modalidades, el sustituyente R^8 en dicho anillo de pirrolidinilo es hidrógeno. En algunos aspectos de estas modalidades, el sustituyente R^8 en dicho anillo de pirrolidinilo es metilo. En algunos aspectos de estas modalidades, el sustituyente R^8 en dicho anillo de pirrolidinilo es etilo. En algunos aspectos de estas modalidades, el sustituyente R^8 en dicho anillo de pirrolidinilo es isopropilo. En algunos aspectos de estas modalidades, R^2 está ausente.



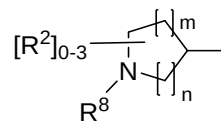
[0106] En algunas modalidades, el anillo representado por la estructura: es un anillo de quinuclidinilo. En algunos aspectos de estas modalidades, el anillo de quinuclidinilo es un anillo de quinuclidin-3-ilo (es decir, n es 1 y m es 2; o n es 3 y m es 0; y un R^2 y R^8 se toman juntos para formar un anillo de 4 miembros puenteado). En algunos aspectos de estas modalidades, el sustituyente R^8 en dicho anillo de quinuclidinilo es hidrógeno. En algunos aspectos de estas modalidades, el sustituyente R^8 en dicho anillo de quinuclidinilo es metilo. En algunos aspectos de estas modalidades, el sustituyente R^8 en dicho anillo de quinuclidinilo es etilo. En algunos aspectos de estas modalidades, el sustituyente R^8 en dicho anillo de quinuclidinilo es isopropilo. En algunos aspectos de estas modalidades, R^2 está ausente.



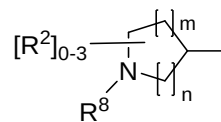
[0107] En algunas modalidades, el anillo representado por la estructura: es un anillo de azabicyclo[3.2.1]octanilo. En algunos aspectos de estas modalidades, el anillo de azabicyclo[3.2.1]octanilo es un anillo de 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo (es decir, n es 1 y m es 2; o n es 3 y m es 0; y dos R^2 unidos a diferentes átomos de carbono se toman juntos para formar un anillo de cicloalquilo C_4 puenteado). En algunos aspectos de estas modalidades, el sustituyente R^8 en dicho anillo de azabicyclo[3.2.1]octanilo es hidrógeno. En algunos aspectos de estas modalidades, el sustituyente R^8 en dicho anillo de azabicyclo[3.2.1]octanilo es metilo. En algunos aspectos de estas modalidades, el sustituyente R^8 en dicho anillo de azabicyclo[3.2.1]octanilo es etilo. En algunos aspectos de estas modalidades, el sustituyente R^8 en dicho anillo de azabicyclo[3.2.1]octanilo es isopropilo. En algunos aspectos de estas modalidades, R^2 está ausente.



[0108] En algunas modalidades, el anillo representado por la estructura: es un anillo de azabicyclo[3.3.1]nonanilo. En algunos aspectos de estas modalidades, el anillo de azabicyclo[3.3.1]nonanilo es un anillo de 9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ilo (es decir, n es 1 y m es 2; o n es 3 y m es 0; y dos R² unidos a diferentes átomos de carbono se toman juntos para formar un anillo de cicloalquilo C₅ puenteado). En algunos aspectos de estas modalidades, el sustituyente R⁸ en dicho anillo de azabicyclo[3.3.1]nonanilo es hidrógeno. En algunos aspectos de estas modalidades, el sustituyente R⁸ en dicho anillo de azabicyclo[3.3.1]nonanilo es metilo. En algunos aspectos de estas modalidades, el sustituyente R⁸ en dicho anillo de azabicyclo[3.3.1]nonanilo es etilo. En algunos aspectos de estas modalidades, el sustituyente R⁸ en dicho anillo de azabicyclo[3.3.1]nonanilo es isopropilo. En algunos aspectos de estas modalidades, R² está ausente.



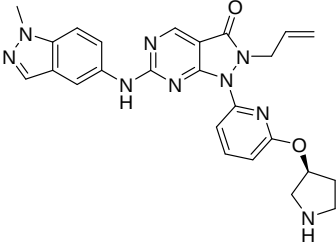
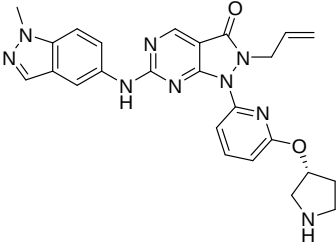
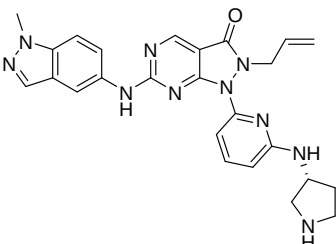
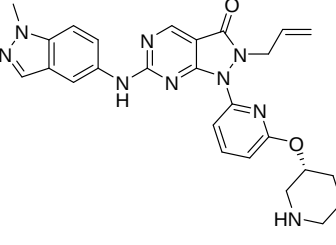
[0109] En algunas modalidades, el anillo representado por la estructura: es un anillo de azabicyclo[2.2.2]octanilo. En algunos aspectos de estas modalidades, el anillo de azabicyclo[2.2.2]octanilo es un anillo de 2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ilo (es decir, n es 1 y m es 2; o n es 3 y m es 0; y dos R² unidos a diferentes átomos de carbono se toman juntos para formar un anillo de cicloalquilo C₄ puenteado). En algunos aspectos de estas modalidades, el sustituyente R⁸ en dicho anillo de azabicyclo[2.2.2]octanilo es metilo.

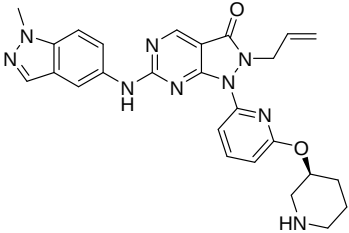
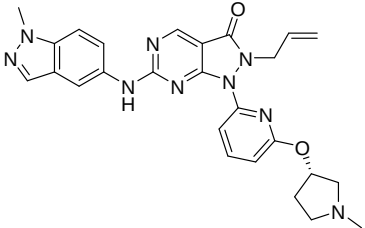
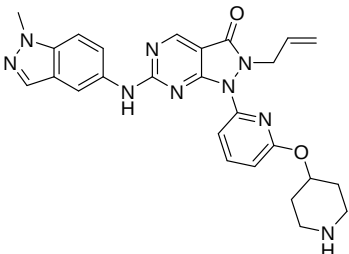
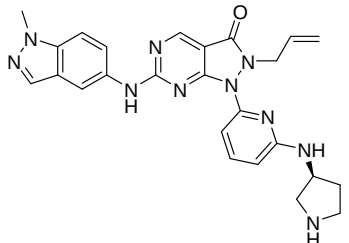


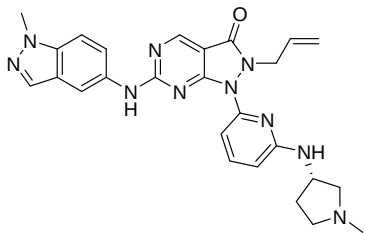
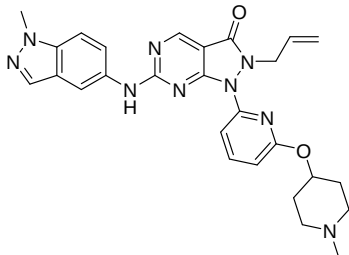
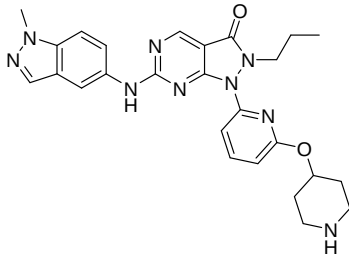
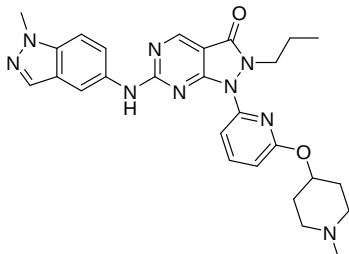
[0110] En algunas modalidades, el anillo representado por la estructura: es un anillo de azepanilo. En algunos aspectos de estas modalidades, el anillo de azepanilo es un anillo de azepan-4-ilo (es decir, n es 2 y m es 2). En algunos aspectos de estas modalidades, el sustituyente R⁸ en dicho anillo de azepanilo es hidrógeno. En algunos aspectos de estas modalidades, el sustituyente R⁸ en dicho anillo de azepanilo es metilo.

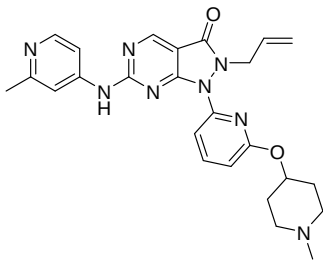
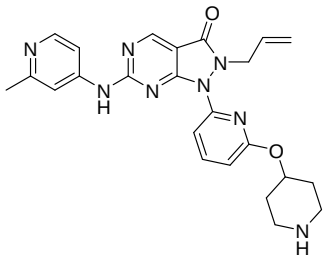
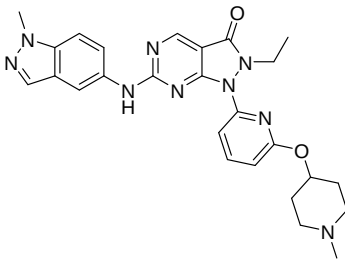
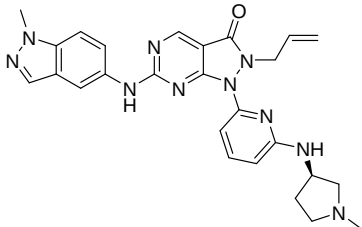
[0111] En algunas modalidades, el compuesto con la fórmula I puede ser un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, seleccionado de la Tabla 1, que enumera la estructura química de cada compuesto y LCMS y ¹H NMR para aquellos compuestos que han sido analizados allí. Los cambios químicos se indican en ppm (δ) mediante el uso de la línea de solvente residual como patrón interno. Las multiplicidades de pico dadas en Hz se expresan de la siguiente manera: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; ddd, doblete de doblete de dobletes; t, triplete; dt, doblete de tripletes; q, cuarteto; dq, doblete de cuartetos; p, penteto; h, hepteto; m, multiplete; br s, singlete ancho.

Tabla 1: Compuestos ilustrativos

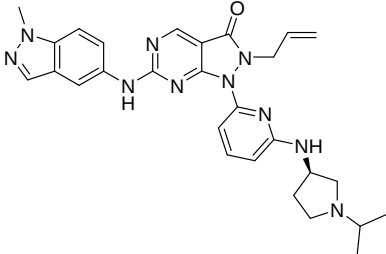
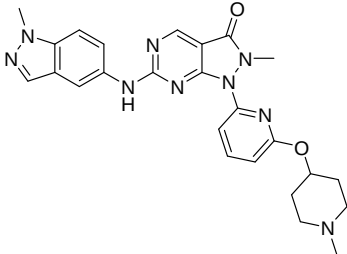
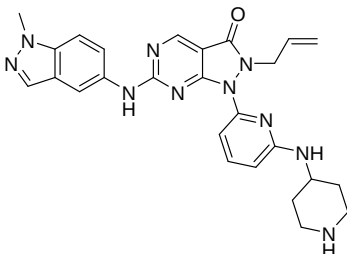
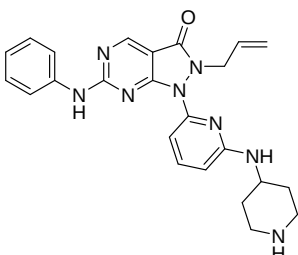
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
100		484,0	1H NMR (400 MHz, metanol-d ₄) δ 8,82 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,61 – 7,40 (m, 3H), 6,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,84 – 5,70 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,11 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,05 – 4,98 (m, 1H), 4,79 – 4,61 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,47 – 3,35 (m, 2H), 2,44 – 2,20 (m, 2H). Un protón intercambiable no enumerado
101		484,0	1H NMR (400 MHz, metanol-d ₄) δ 8,84 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 – 7,91 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,88 – 5,70 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,11 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 4,77 – 4,67 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,52 – 3,33 (m, 4H), 2,44 – 2,11 (m, 2H). Dos protones intercambiables no enumerados.
102		483,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,36 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,33 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 2H), 7,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,78 – 5,63 (m, 1H), 5,07 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,40 – 4,32 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,35 – 3,19 (m, 3H), 3,03 (td, J = 11,0, 4,5 Hz, 1H), 2,21 (dq, J = 14,9, 8,0 Hz, 1H), 1,90 (td, J = 13,4, 7,4 Hz, 1H)
103		498,0	1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,41 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,70 (ddt, J = 16,2, 10,3, 5,9 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,05 (dd, J = 10,3, 1,3 Hz, 1H), 4,94 (dd, J = 17,1, 1,4 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,34 (s, 1H), 3,26 (s, 1H), 3,06 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 1,90 (t, J = 13,4 Hz, 2H), 1,86 – 1,78 (m, 1H), 1,69 (s, 1H)

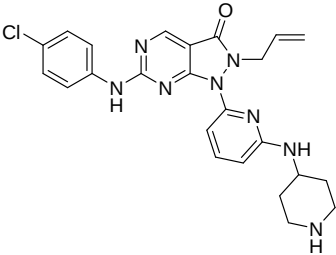
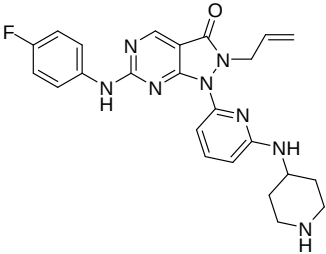
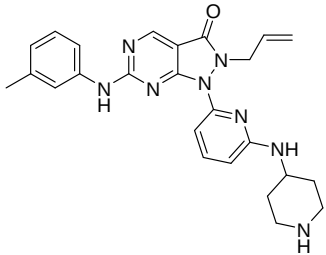
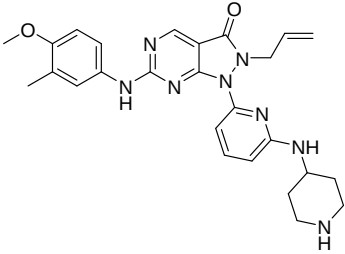
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
104		498,0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,41 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,71 (ddt, J = 16,2, 10,3, 5,9 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,06 (dd, J = 10,3, 1,3 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 17,1, 1,4 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,35 (s, 1H), 3,27 (s, 1H), 3,08 (s, 2H), 1,90 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 1,87 – 1,81 (m, 1H), 1,70 (s, 1H).
105		498,3	¹ H NMR (500 MHz, metanol-d ₄) δ 8,83 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,81 – 5,69 (m, 1H), 5,44 – 5,38 (m, 1H), 5,12 – 5,07 (m, 1H), 5,01 – 4,96 (m, 1H), 4,75 – 4,71 (m, 3H), 4,07 (s, 3H), 2,91 – 2,79 (m, 3H), 2,66 (s, 1H), 2,49 – 2,42 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,98 (dtd, J = 14,3, 7,6, 2,9 Hz, 1H).
106		498,0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,40 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,64 – 8,46 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,08 – 8,02 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 2H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,71 (ddt, J = 16,2, 10,3, 5,8 Hz, 1H), 5,19 (tt, J = 7,3, 3,5 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 10,3, 1,3 Hz, 1H), 4,94 (dd, J = 17,2, 1,4 Hz, 1H), 4,65 – 4,58 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,29 – 3,08 (m, 4H), 2,15 – 2,06 (m, 2H), 1,93 – 1,82 (m, 2H).
107		483,0	¹ H NMR (500 MHz, dmso) δ 10,32 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,72 (d, J = 22,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,71 (ddt, J = 16,3, 10,8, 5,8 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,39 – 4,33 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,44 (dt, J = 11,8, 5,9 Hz, 1H), 3,36 – 3,28 (m, 2H), 3,28 – 3,20 (m, 1H), 3,03 (dd, J = 11,3, 6,1 Hz, 1H), 2,21 (dq, J =

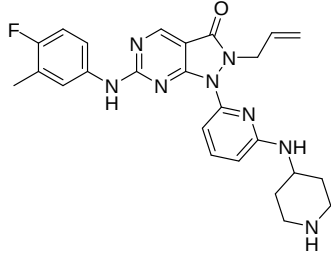
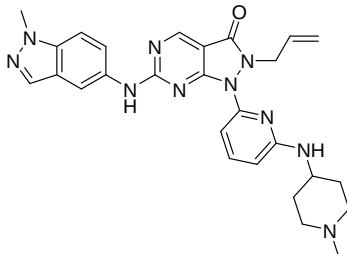
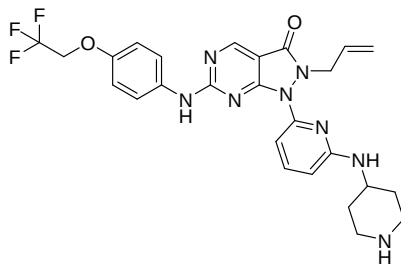
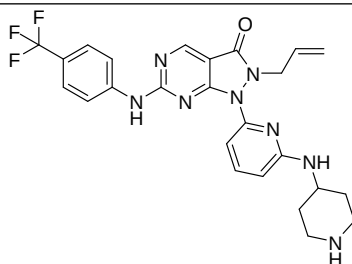
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			14,1, 7,2 Hz, 1H), 1,90 (dq, J = 13,2, 6,8 Hz, 1H)
108		497,2	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,82 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,69 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,76 (ddt, J = 16,3, 10,3, 6,0 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 10,3, 1,1 Hz, 1H), 5,01 (dd, J = 17,1, 1,3 Hz, 1H), 4,74 – 4,63 (m, 2H), 4,47 (tt, J = 8,6, 4,7 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,33 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,14 – 3,03 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,44 (td, J = 14,1, 8,2 Hz, 1H), 1,99 (dq, J = 13,3, 7,6 Hz, 1H), 1,94 (s, 1H)
109		512,3	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,42 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,54 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 5,78 – 5,65 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,08 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,47 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,81 (dd, J = 10,5, 4,5 Hz, 3H), 2,25 (s, 1H), 2,11 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 13,7 Hz, 1H).
110		500,3	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,38 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,60 (s, 3H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,08 (s, 2H), 1,86 (s, 2H), 1,45 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 0,71 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
111		514,3	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,40 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,60 (s, 3H), 6,87 (s, 1H), 5,15 (d, J = 60,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 3,46 (s, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,16 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,22 (s, 1H), 2,07 (s, 2H), 1,79 (s, 1H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 0,71 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

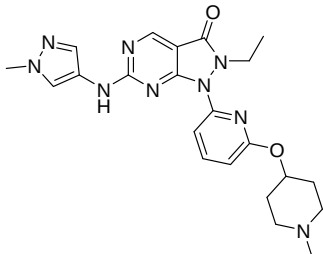
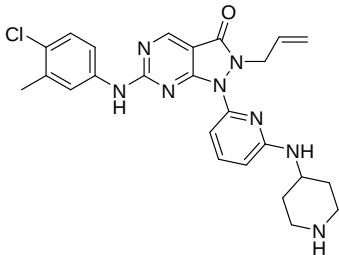
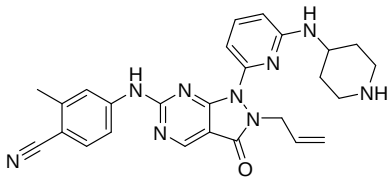
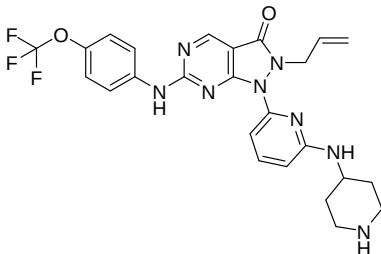
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
112		473,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 9,62 (d, J = 34,3 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,54 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 8,01 – 7,84 (m, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,3, 3,4 Hz, 1H), 5,73 (td, J = 11,4, 5,9 Hz, 1H), 5,26 – 5,08 (m, 2H), 4,94 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,16 (d, J = 10,7 Hz, 3H), 2,87 – 2,74 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,25 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,15 – 1,95 (m, 2H), 1,90 – 1,70 (m, 1H).
113		459,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 11,53 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,53 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,73 (ddt, J = 16,2, 10,6, 5,7 Hz, 1H), 5,18 (dq, J = 10,7, 3,2 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,14 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,10 (s, 2H), 1,86 (d, J = 9,8 Hz, 2H).
114		500,3	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,40 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,60 (s, 3H), 6,86 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,46 (s, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,15 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 2,80 (dd, J = 11,5, 4,4 Hz, 3H), 2,23 (s, 1H), 2,10 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,77 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,01 (d, J = 5,1 Hz, 3H).
115		497,2	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,38 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,36 (s, 0H), 7,19 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,58 – 6,47 (m, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,07 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,87 (s, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,14 (d, J = 40,6 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 16,4, 4,7 Hz, 3H), 2,25 (s, 1H), 1,97 (d, J = 51,4 Hz, 1H)

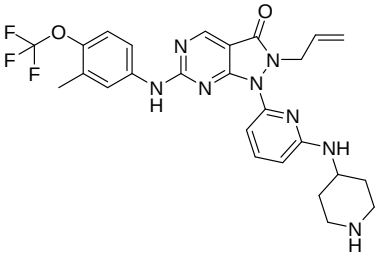
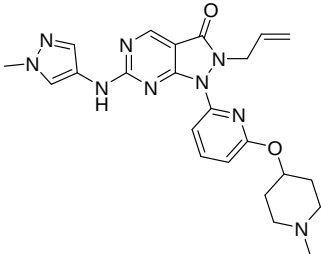
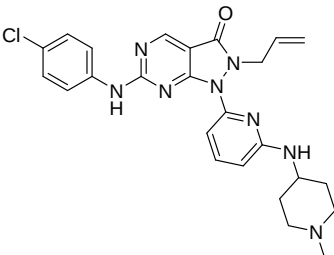
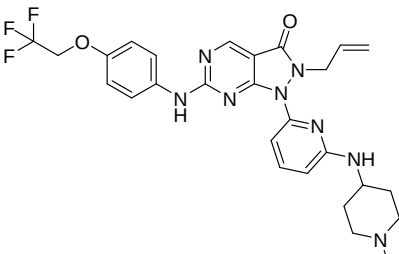
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
116		511,4	1H NMR (400 MHz, metanol-d ₄) δ 8,82 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,86 – 5,66 (m, 1H), 5,09 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,80 – 4,60 (m, 3H), 4,06 (s, 3H), 3,36 (s, 2H), 2,95 (s, 5H), 1,99 – 1,75 (m, 4H). Un protón intercambiable no enumerado.
117		446,0	1H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10,29 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,04 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 65,9 Hz, 1H), 4,07 – 3,91 (m, 2H), 3,48 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,33 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,80 (dd, J = 13,5, 4,4 Hz, 3H), 2,25 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,06 (dd, J = 36,7, 14,4 Hz, 2H), 1,78 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,01 (q, J = 6,7 Hz, 3H).
118		525,3	1H NMR (400 MHz, metanol-d ₄) δ 8,82 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,83 – 5,67 (m, 1H), 5,08 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,62 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,17 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,61 – 2,36 (m, 5H), 2,06 – 1,86 (m, 2H), 1,75 (d, J = 10,4 Hz, 2H).
119		511,3	1H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10,36 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,25 (d, J = 55,7 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,53 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,78 – 5,64 (m, 1H), 5,07 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,86 (s, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,37 (d, J = 38,7 Hz, 1H), 3,25 –

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			3,06 (m, 3H), 2,90 (s, 0H), 2,22 (s, 1H), 1,97 (d, J = 38,1 Hz, 1H), 1,17 (q, J = 7,0 Hz, 3H).
120		525,3	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,36 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,25 (d, J = 44,8 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,58 – 6,48 (m, 1H), 5,71 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,79 (s, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,41 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,91 (s, 1H), 2,21 (s, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,26 – 1,17 (m, 6H).
121		486,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,39 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,61 (s, 3H), 6,83 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 61,3 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,43 (d, J = 7,2 Hz, 4H), 3,32 (s, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,81 (dd, J = 11,3, 4,6 Hz, 3H), 2,25 (s, 1H), 2,05 (d, J = 36,8 Hz, 2H), 1,79 (s, 1H).
122		497,2	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,32 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,77 – 5,65 (m, 1H), 5,06 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,89 (s, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,03 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,02 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,59 (d, J = 10,7 Hz, 2H).
123		443,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,23 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,64 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,79 – 5,62 (m, 1H), 5,05 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,02 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,02 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,59 (d, J = 10,7 Hz, 2H).

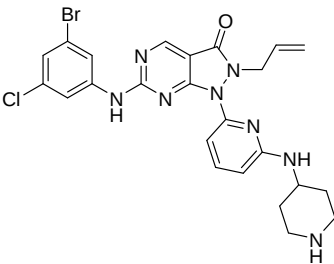
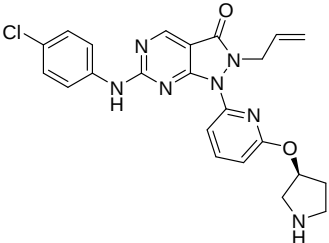
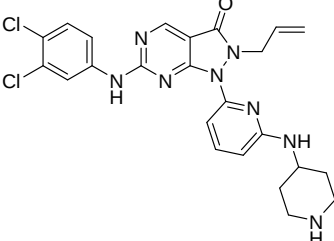
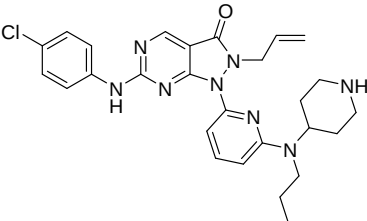
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
124		477,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,37 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,69 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,70 (td, J = 10,5, 5,0 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,02 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 2,02 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,59 (d, J = 10,9 Hz, 2H).
125		461,0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,25 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 8,7, 5,0 Hz, 2H), 7,65 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 – 7,11 (m, 2H), 7,01 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,76 – 5,63 (m, 1H), 5,05 (dd, J = 10,3, 1,3 Hz, 1H), 4,92 (dd, J = 17,2, 1,4 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,28 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,03 (q, J = 11,3 Hz, 2H), 2,02 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 1,67 – 1,53 (m, 2H).
126		457,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,20 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,58 – 8,39 (m, 1H), 8,37 – 8,16 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,70 (ddt, J = 16,2, 10,8, 5,7 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,28 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,03 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,02 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 1,59 (q, J = 10,0 Hz, 2H).
127		487,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,10 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,57 – 8,42 (m, 1H), 8,38 – 8,19 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,69 (ddt, J = 16,3, 10,8, 5,6 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 4,60

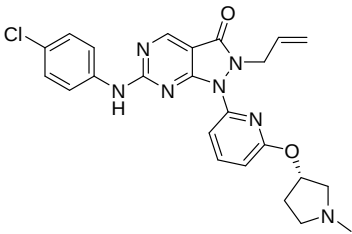
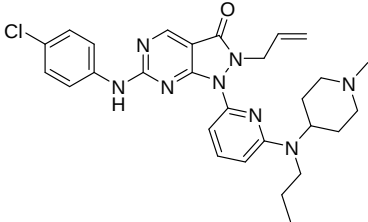
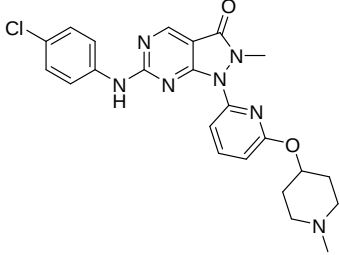
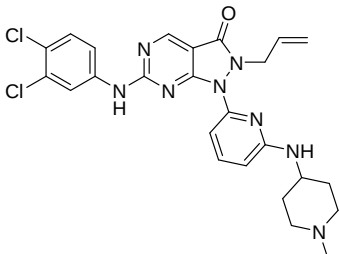
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			(s, 2H), 3,94 – 3,85 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,35 – 3,21 (m, 2H), 3,10 – 2,96 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,02 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,59 (q, J = 10,2 Hz, 2H).
128		475,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,23 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,58 – 8,47 (m, 1H), 8,43 – 8,23 (m, 1H), 7,89 – 7,75 (m, 1H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 – 7,39 (m, 1H), 7,08 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,05 – 6,98 (m, 1H), 6,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,77 – 5,60 (m, 1H), 5,05 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,66 – 4,51 (m, 2H), 3,96 – 3,82 (m, 1H), 3,35 – 3,22 (m, 2H), 3,12 – 2,95 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,05 – 1,94 (m, 2H), 1,68 – 1,50 (m, 2H).
129		511,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,34 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,01 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,06 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,85 (s, 1H), 3,43 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,29 (s, 1H), 3,09 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 2,77 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,10 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,94 (s, 1H), 1,58 (d, J = 13,7 Hz, 1H).
130		541,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,18 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 16,9, 10,5 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,72 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,02 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 11,9 Hz, 3H), 1,92 – 1,81 (m, 2H), 1,36 (d, J = 10,7 Hz, 2H).
131		511,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,61 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,56 – 8,44 (m, 1H), 8,37 – 8,20 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,71 (ddd, J = 16,0, 10,6, 5,5

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,94 – 3,84 (m, 1H), 3,33 – 3,23 (m, 2H), 3,08 – 2,94 (m, 2H), 2,08 – 1,96 (m, 2H), 1,67 – 1,53 (m, 2H).
132		450,0	¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄) δ 8,92 – 8,72 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,13 – 7,78 (m, 2H), 7,66 – 7,52 (m, 1H), 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95 – 6,76 (m, 1H), 5,27 – 5,09 (m, 1H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,14 – 3,02 (m, 2H), 2,95 – 2,79 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,22 – 2,07 (m, 2H), 2,06 – 1,93 (m, 2H), 1,12 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
133		491,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,32 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,63 – 8,48 (m, 1H), 8,39 – 8,24 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,11 – 7,01 (m, 1H), 6,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,70 (ddt, J = 16,1, 10,5, 5,7 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,97 – 3,83 (m, 1H), 3,34 – 3,20 (m, 2H), 3,11 – 2,91 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,09 – 1,94 (m, 2H), 1,66 – 1,51 (m, 2H).
134		482,1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,63 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,58 – 8,38 (m, 1H), 8,26 (q, J = 10,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,72 – 7,63 (m, 3H), 7,07 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,72 (ddt, J = 17,2, 10,3, 5,7 Hz, 1H), 5,07 (dd, J = 10,3, 1,5 Hz, 1H), 4,92 (dq, J = 17,1, 1,5 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,97 – 3,84 (m, 1H), 3,28 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 3,03 (qd, J = 11,3, 3,0 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,09 – 1,94 (m, 2H), 1,66 – 1,54 (m, 2H)
135		527,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,40 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,90 – 6,78 (m, 2H), 6,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,05 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,66 (s, 1H), 2,94 (d, J = 12,1 Hz,

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			2H), 2,54 (s, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,81 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,35 – 1,21 (m, 3H).
136		541,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,37 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,65 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,03 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,02 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,59 (d, J = 11,0 Hz, 2H).
137		462,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,45 – 10,02 (m, 1H), 8,92 – 8,75 (m, 1H), 8,00 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,92 – 7,79 (m, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 1H), 7,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,79 – 5,63 (m, 1H), 5,05 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,98 – 4,86 (m, 2H), 4,62 – 4,50 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,71 – 2,58 (m, 2H), 2,30 – 2,14 (m, 5H), 2,03 – 1,86 (m, 2H), 1,77 – 1,63 (m, 2H).
138		491,0	¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄) δ 8,83 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,68 – 7,60 (m, 1H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,05 – 6,90 (m, 1H), 6,64 – 6,47 (m, 1H), 5,85 – 5,68 (m, 1H), 5,10 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,22 – 3,91 (m, 1H), 3,62 – 3,36 (m, 2H), 3,27 – 3,08 (m, 2H), 2,92 – 2,83 (m, 3H), 2,40 – 2,12 (m, 2H), 2,09 – 1,57 (m, 2H). 3 protones intercambiables no enumerados
139		555,0	¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄) δ 8,80 (s, 1H), 7,71 – 7,58 (m, 3H), 7,04 – 6,91 (m, 3H), 6,63 – 6,46 (m, 1H), 5,82 – 5,68 (m, 1H), 5,10 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,51 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 4,19 – 3,94 (m, 1H), 3,61 – 3,38 (m, 2H), 3,25 – 3,09 (m, 2H), 2,92 – 2,85 (m, 3H), 2,38 – 2,12 (m, 2H), 1,70 (s, 2H). 3 protones intercambiables no enumerados

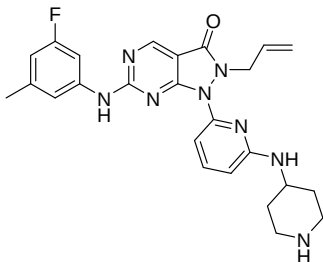
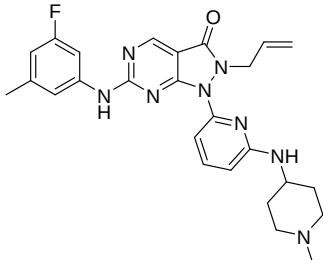
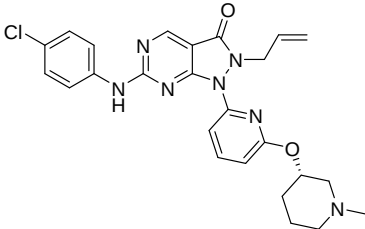
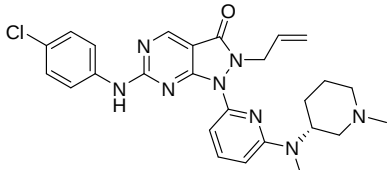
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
140		489,0	¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄) δ 8,80 (s, 1H), 7,77 – 7,57 (m, 2H), 7,46 – 7,35 (m, 1H), 7,06 – 6,89 (m, 2H), 6,56 (dd, J = 33,7, 8,2 Hz, 1H), 5,83 – 5,68 (m, 1H), 5,10 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,20 – 3,92 (m, 1H), 3,59 – 3,37 (m, 2H), 3,26 – 3,09 (m, 2H), 2,87 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,26 (d, J = 18,1 Hz, 5H), 2,09 – 1,61 (m, 2H). 3 protones intercambiables no enumerados
141		478,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,43 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,99 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,71 (ddt, J = 16,3, 10,8, 5,8 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,03 – 4,95 (m, 1H), 4,92 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,94 (dt, J = 12,5, 4,4 Hz, 2H), 2,61 – 2,53 (m, 2H), 2,24 (s, 1H), 1,98 – 1,82 (m, 2H), 1,57 – 1,41 (m, 2H).
142		492,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,43 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,99 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,84 – 7,71 (m, 2H), 7,40 (t, J = 8,9 Hz, 3H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,70 (ddt, J = 16,3, 10,8, 5,1 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,99 – 4,86 (m, 2H), 4,60 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,65 – 2,55 (m, 2H), 2,24 – 2,07 (m, 5H), 1,99 – 1,87 (m, 2H), 1,76 – 1,58 (m, 2H)
143		521,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,35 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,83 (dd, J = 13,0, 7,7 Hz, 2H), 6,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,66 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 2,93 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 2,53 (s, 1H), 1,80 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,35 – 1,20 (m, 3H).

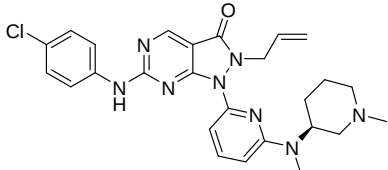
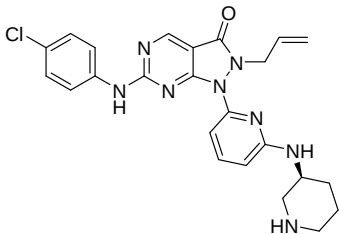
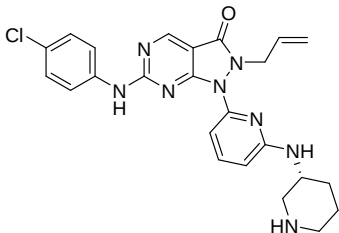
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
144		557,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,58 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,07 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,71 (dd, J = 17,0, 10,5 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,02 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 1,59 (d, J = 10,7 Hz, 2H).
145		464,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,47 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,79 – 5,63 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,06 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,32 – 2,22 (m, 1H), 2,17 (s, 1H)
146		511,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,55 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,44 – 8,17 (m, 2H), 7,68 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,07 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,71 (ddt, J = 15,9, 10,7, 5,6 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 4,04 – 3,78 (m, 1H), 3,32 – 3,25 (m, 2H), 3,12 – 2,92 (m, 2H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,71 – 1,49 (m, 2H).
147		519,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,38 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 3H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,71 (dd, J = 16,9, 10,5 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,47 (s, 1H), 3,37 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,01 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 1,95 – 1,77 (m, 4H), 1,51 (s, 2H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

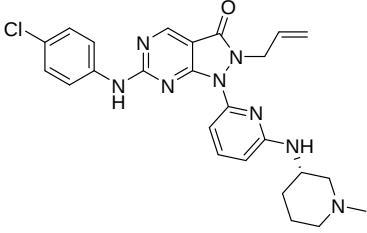
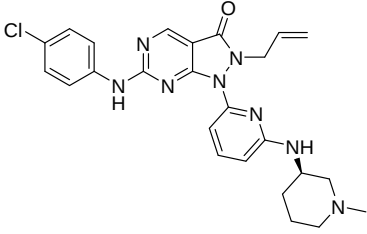
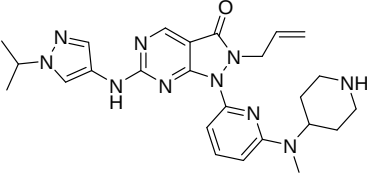
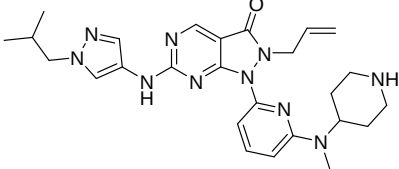
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
148		478,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,47 (s, 1H), 9,95 (d, J = 102,8 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,93 – 6,80 (m, 1H), 5,71 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 30,9 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,27 (s, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,88 (dd, J = 25,5, 4,3 Hz, 3H), 2,61 (s, 1H), 2,22 (d, J = 84,0 Hz, 1H)
149		533,3	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,38 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 7,38 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 16,9, 10,5 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,53 (s, 1H), 3,49 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,25 – 3,06 (m, 4H), 2,81 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 1,99 – 1,79 (m, 4H), 1,53 (s, 2H), 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
150		466,0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,41 (s, 1H), 9,47 (d, J = 30,4 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,09 (dt, J = 10,9, 7,9 Hz, 1H), 7,86 – 7,73 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 7,7, 3,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 2H), 6,84 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 1H), 5,29 – 5,06 (m, 1H), 3,49 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 9,2 Hz, 3H), 3,35 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,17 (dt, J = 14,4, 10,3 Hz, 2H), 2,82 (dd, J = 16,3, 4,6 Hz, 3H), 2,32 – 2,22 (m, 1H), 2,13 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 2,02 (t, J = 14,0 Hz, 1H), 1,85 – 1,73 (m, 1H).
151		526,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,43 – 9,16 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,78 – 7,60 (m, 1H), 7,62 – 7,48 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,00 – 6,90 (m, 1H), 6,61 – 6,44 (m, 1H), 5,70 (dq, J = 16,2, 5,6 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,70 – 4,57 (m, 2H), 4,07 – 3,74 (m, 1H), 3,47 – 3,42 (m, 2H), 3,23 – 3,01 (m, 2H),

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			2,81 – 2,72 (m, 3H), 2,16 – 1,88 (m, 2H), 1,65 – 1,48 (m, 2H).
152		464,3	H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,27 (s, 1H), 9,44 (d, J = 27,2 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,02 (dt, J = 11,9, 8,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (dt, J = 7,8, 3,6 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 11,3, 8,1 Hz, 1H), 5,30 – 5,07 (m, 1H), 3,49 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 3,35 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,18 (p, J = 11,5 Hz, 2H), 2,82 (dd, J = 15,9, 4,6 Hz, 3H), 2,27 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,24 (t, J = 2,4 Hz, 3H), 2,13 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,02 (dd, J = 15,7, 12,2 Hz, 1H), 1,85 – 1,73 (m, 1H). Mezcla de dos conformeros
153		452,0	¹ H NMR (400 MHz, cdcl ₃) δ 8,86 (s, 1H), 7,77 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,71 – 7,61 (m, 1H), 7,60 – 7,51 (m, 2H), 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,09 (tt, J = 8,5, 4,0 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,13 (dt, J = 12,5, 4,6 Hz, 2H), 2,76 (ddd, J = 12,6, 9,5, 3,1 Hz, 2H), 2,01 (dt, J = 13,6, 4,0 Hz, 2H), 1,74 – 1,62 (m, 4H)
154		450,0	¹ H NMR (400 MHz, cdcl ₃) δ 8,84 (s, 1H), 7,75 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 – 7,48 (m, 2H), 7,41 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 6,98 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,09 (tt, J = 8,6, 4,0 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,13 (dt, J = 12,6, 4,6 Hz, 2H), 2,76 (ddd, J = 12,6, 9,5, 3,1 Hz, 2H), 2,30 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 2,02 (dt, J = 13,6, 4,5 Hz, 2H), 1,68 (dtd, J = 13,1, 9,2, 3,9 Hz, 4H)
155		541,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,45 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,71 (dd, J = 16,9, 10,5 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,02 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H),

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			2,02 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,58 (d, J = 11,1 Hz, 2H)
156		491,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,37 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 20,1, 8,4 Hz, 3H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,70 (td, J = 10,5, 5,1 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 4,34 (s, 1H), 3,00 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,54 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 1,68 – 1,54 (m, 2H), 1,50 (d, J = 10,2 Hz, 2H).
157		505,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,39 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,82 (t, J = 9,1 Hz, 3H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 16,9, 10,4 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,65 (s, 3H), 3,50 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 3,14 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,81 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 1,96 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 1,80 (d, J = 12,1 Hz, 2H).
158		540,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,39 – 11,99 (m, 1H), 9,37 – 9,17 (m, 1H), 9,11 – 8,94 (m, 1H), 7,99 – 6,46 (m, 10H), 5,84 – 5,66 (m, 1H), 5,08 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,68 – 4,51 (m, 2H), 3,17 – 3,00 (m, 2H), 2,83 – 2,69 (m, 3H), 2,18 – 1,48 (m, 4H). La superposición con el solvente y la señal acuosa indican tres protones no enumerados.
159		478,0	

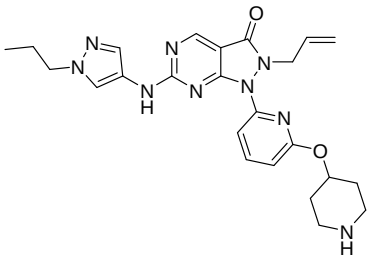
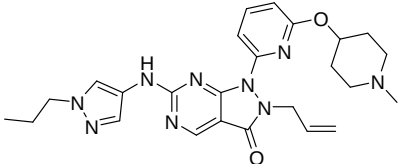
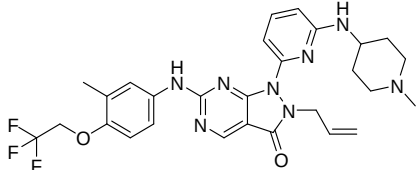
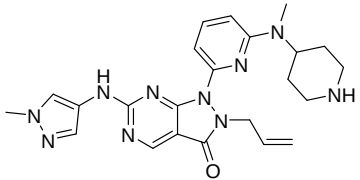
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
160		475,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,35 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 6,87 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,79 – 5,61 (m, 1H), 5,05 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 18,2 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,62 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,33 (s, 2H), 2,91 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,79 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,35 (s, 1H), 1,32 – 1,17 (m, 2H).
161		489,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,37 (s, 1H), 9,47 – 9,21 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,67 – 7,56 (m, 1H), 7,52 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,01 – 6,91 (m, 1H), 6,68 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,59 – 6,43 (m, 1H), 5,78 – 5,63 (m, 1H), 5,06 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,68 – 4,53 (m, 2H), 4,09 – 3,75 (m, 1H), 3,50 – 3,27 (m, 2H), 3,22 – 3,00 (m, 2H), 2,82 – 2,72 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,15 – 1,88 (m, 2H), 1,70 – 1,50 (m, 2H).
162		492,0	¹ H NMR (400 MHz, cd3od) δ 8,85 (s, 1H), 8,01 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 14,3, 7,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,90 (dd, J = 30,2, 8,1 Hz, 1H), 5,76 (ddt, J = 16,4, 10,9, 5,8 Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,11 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,68 (qd, J = 16,2, 5,9 Hz, 2H), 3,72 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 21,8 Hz, 1H), 3,04 (q, J = 12,4 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 21,7 Hz, 3H), 2,15 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,83 (q, J = 16,4 Hz, 2H).
163		505,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,40 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,70 (ddt, J = 16,3, 10,7, 5,7 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 19,1 Hz, 1H), 4,83 – 4,74 (m, 1H), 4,64 (qd, J =

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			16,4, 5,9 Hz, 2H), 3,40 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,18 (q, J = 11,1 Hz, 1H), 2,97 – 2,82 (m, 4H), 2,79 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,05 – 1,90 (m, 1H), 1,80 – 1,61 (m, 3H).
164		505,0	1H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10,40 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,70 (ddt, J = 16,2, 10,7, 5,7 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 4,64 (qd, J = 16,4, 5,1 Hz, 2H), 3,40 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,18 (q, J = 11,2 Hz, 1H), 2,94 – 2,82 (m, 4H), 2,79 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,05 – 1,89 (m, 1H), 1,82 – 1,62 (m, 3H).
165		477,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,38 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,73 – 8,48 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,71 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,77 – 5,63 (m, 1H), 5,06 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,08 – 3,93 (m, 1H), 3,34 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,94 – 2,79 (m, 1H), 2,78 – 2,64 (m, 1H), 2,01 – 1,81 (m, 2H), 1,75 – 1,61 (m, 1H), 1,57 – 1,43 (m, 1H).
166		477,0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,38 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,73 – 8,45 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,71 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,79 – 5,62 (m, 1H), 5,06 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 4,11 – 3,90 (m, 1H), 3,39 – 3,28 (m, 1H), 3,25 – 3,11 (m, 1H), 2,93 – 2,79 (m, 1H), 2,78 – 2,64 (m, 1H), 2,04 – 1,81 (m, 2H), 1,76 – 1,60 (m, 1H), 1,56 – 1,43 (m, 1H).

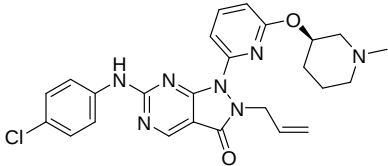
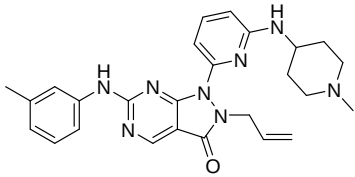
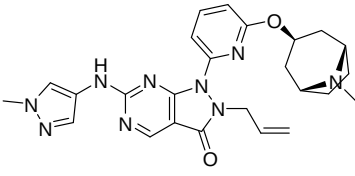
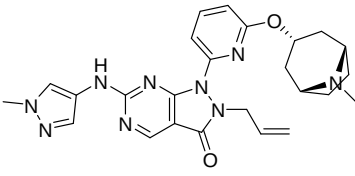
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
167		491,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,38 (s, 1H), 9,89 – 9,31 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,72 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 – 6,91 (m, 1H), 6,63 – 6,43 (m, 1H), 5,84 – 5,62 (m, 1H), 5,05 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,98 – 4,83 (m, 1H), 4,67 – 4,52 (m, 2H), 4,21 – 4,01 (m, 1H), 3,50 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,44 – 3,31 (m, 1H), 3,21 – 2,55 (m, 5H), 2,11 – 1,29 (m, 4H).
168		491,0	¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄) δ 8,84 (s, 1H), 7,77 – 7,62 (m, 3H), 7,35 – 7,22 (m, 2H), 7,12 – 6,93 (m, 1H), 6,74 – 6,52 (m, 1H), 5,86 – 5,67 (m, 1H), 5,11 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,79 – 4,56 (m, 2H), 4,25 – 4,08 (m, 1H), 3,83 – 3,65 (m, 1H), 3,54 – 3,38 (m, 1H), 3,19 – 2,58 (m, 5H), 2,32 – 1,45 (m, 4H). Tres señales intercambiables no enumeradas.
169		489,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,28 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,61 – 8,46 (m, 1H), 8,28 – 8,15 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,78 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,76 – 5,60 (m, 1H), 5,03 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,65 – 4,50 (m, 3H), 4,50 – 4,35 (m, 1H), 3,41 – 3,34 (m, 2H), 3,12 – 2,95 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,00 – 1,82 (m, 2H), 1,76 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,39 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
170		503,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,29 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,56 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,03 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,76 – 5,63 (m, 1H), 5,03 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 3,86 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,41 – 3,33 (m, 2H), 3,03 (q, J = 11,3 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,98 – 1,82 (m, 2H), 1,76 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 0,83 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

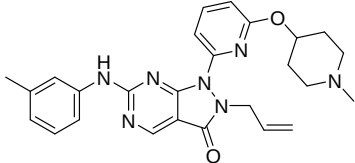
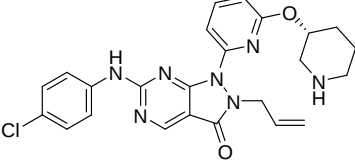
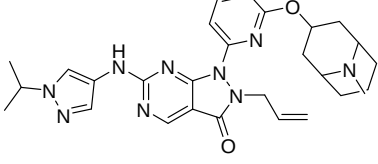
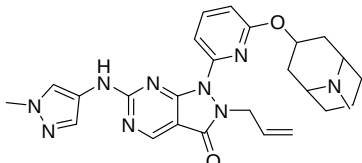
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
171		491,0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,39 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,78 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,61 (q, J = 9,6 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,71 (ddt, J = 16,3, 10,3, 5,7 Hz, 1H), 5,04 (dd, J = 10,4, 1,5 Hz, 1H), 4,89 (dt, J = 17,2, 1,6 Hz, 1H), 4,80 – 4,72 (m, 1H), 4,66 (qd, J = 15,9, 5,7 Hz, 2H), 3,24 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,19 – 3,06 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,87 – 2,77 (m, 1H), 1,97 – 1,89 (m, 1H), 1,89 – 1,79 (m, 1H), 1,77 – 1,66 (m, 2H).
172		474,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,21 (d, J = 123,3 Hz, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,84 (d, J = 30,2 Hz, 1H), 8,16 – 7,95 (m, 1H), 7,87 (d, J = 30,0 Hz, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,78 – 5,62 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 5,07 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 18,2, 5,7 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,78 – 3,70 (m, 1H), 3,41 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,32 – 3,20 (m, 4H), 2,37 (s, 1H), 2,13 (s, 1H), 1,91 (s, 2H), 1,80 (s, 1H)
173		491,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,40 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,70 (ddt, J = 16,2, 10,7, 5,7 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 4,64 (qd, J = 16,4, 5,1 Hz, 2H), 3,40 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,18 (q, J = 11,2 Hz, 1H), 2,94 – 2,82 (m, 4H), 2,79 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,05 – 1,89 (m, 1H), 1,82 – 1,62 (m, 3H).
174		503,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,28 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,07 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,77 – 5,61 (m, 1H), 5,03 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,68 – 4,55 (m, 3H), 4,51 – 4,37 (m,

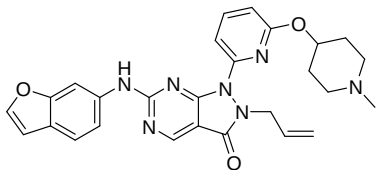
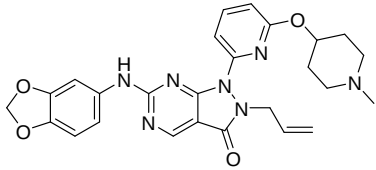
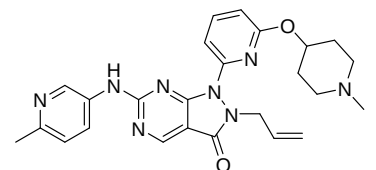
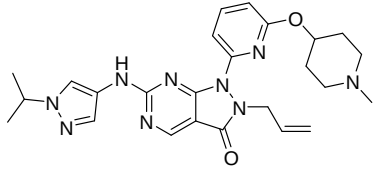
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			1H), 3,53 – 3,46 (m, 2H), 3,21 – 3,07 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,81 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,03 – 1,88 (m, 2H), 1,80 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,39 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
175		517,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,30 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,76 – 5,63 (m, 1H), 5,03 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,69 – 4,55 (m, 3H), 3,86 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 – 3,50 (m, 2H), 3,21 – 3,07 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,81 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,11 – 1,88 (m, 3H), 1,80 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 0,83 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
176		504,0	1H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,46 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,77 – 5,63 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 5,07 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 14,9 Hz, 2H), 3,73 (s, 1H), 3,38 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 7,9 Hz, 4H), 2,38 (s, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,91 (s, 2H), 1,79 (s, 1H).
177		503,3	1H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,28 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,76 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,76 (s, 3H), 5,10 – 4,80 (m, 2H), 4,60 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,85 (s, 4H), 2,54 (s, 5H), 2,33 (s, 1H), 1,91 – 1,54 (m, 6H), 0,82 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
178		555,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,16 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,57 – 8,43 (m, 1H), 8,36 – 8,22 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,78 – 5,61 (m, 1H), 5,05 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,70 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,97 – 3,84 (m, 1H), 3,35 – 3,19 (m, 2H), 3,13 – 2,95

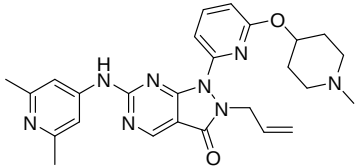
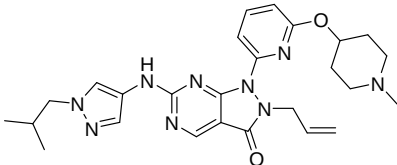
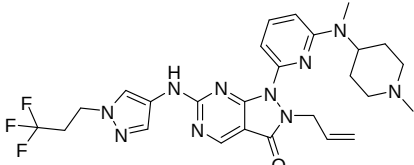
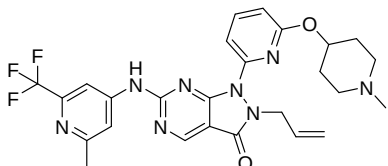
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			(m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,08 – 1,96 (m, 2H), 1,69 – 1,48 (m, 2H).
179		476,3	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,35 (s, 1H), 8,58 – 8,38 (m, 2H), 8,01 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,70 (td, J = 10,6, 5,4 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,05 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,19 – 1,66 (m, 6H), 0,80 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
180		490,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,35 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,08 – 7,91 (m, 1H), 7,88 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,64 – 7,40 (m, 2H), 6,86 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,70 (tt, J = 10,6, 5,5 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 10,4, 4,0 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,02 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 2,81 (dd, J = 13,5, 4,4 Hz, 3H), 2,17 – 1,71 (m, 6H), 0,81 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
181		569,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,15 (s, 1H), 9,50 – 9,23 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,79 – 7,53 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,07 – 6,90 (m, 3H), 6,57 – 6,39 (m, 1H), 5,78 – 5,60 (m, 1H), 5,05 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,70 (q, J = 8,7 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,12 – 3,70 (m, 1H), 3,53 – 3,00 (m, 4H), 2,82 – 2,68 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,12 – 1,49 (m, 4H).
182		461,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,29 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,48 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,22 – 8,07 (m, 1H), 7,93 – 7,81 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,75 – 5,62 (m, 1H), 5,03 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,64 – 4,52 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,04 (q, J = 11,4 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,57 – 2,52 (m, 2H), 1,99 – 1,83 (m, 2H), 1,81 – 1,70 (m, 2H).

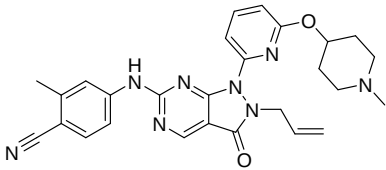
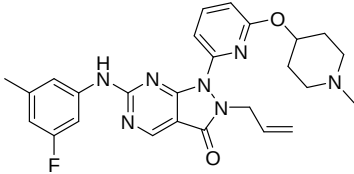
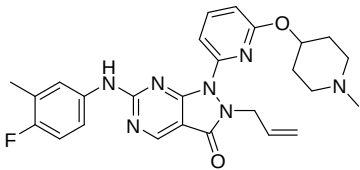
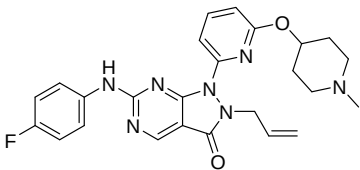
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
183		521,0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,32 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,49 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,15 (q, J = 9,7 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,73 – 5,64 (m, 1H), 5,03 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,65 – 4,50 (m, 3H), 4,28 (d, J = 21,5 Hz, 2H), 3,04 (q, J = 11,8 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,54 – 2,52 (m, 2H), 1,97 – 1,84 (m, 2H), 1,76 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,27 (d, J = 21,4 Hz, 6H).
184		475,3	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,29 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,91 – 7,81 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,69 (ddt, J = 16,3, 10,6, 5,3 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,71 – 4,54 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,50 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 3,14 (q, J = 10,1 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,81 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,98 (q, J = 11,8 Hz, 2H), 1,80 (d, J = 12,4 Hz, 2H).
185		535,3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,33 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,78 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,74 – 5,64 (m, 1H), 5,03 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 4,28 (d, J = 21,5 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,14 (q, J = 10,5 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,81 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,05 – 1,92 (m, 2H), 1,80 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,26 (d, J = 21,4 Hz, 6H).
186		511,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,27 (s, 1H), 9,39 (d, J = 22,0 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,98 (dt, J = 10,1, 8,0 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,82 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,38 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 5,70 (ddq, J = 16,6, 11,8, 5,8 Hz, 1H), 5,29 – 5,02 (m, 2H), 4,94 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,47 (s, 1H), 3,33 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,22 – 3,08 (m, 2H), 2,80 (dd, J =

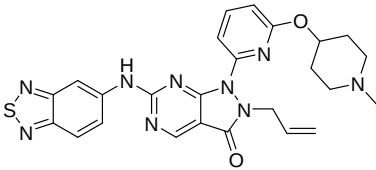
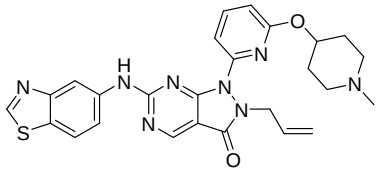
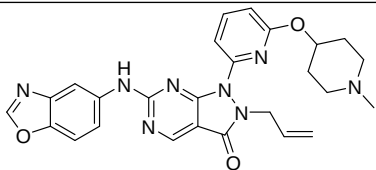
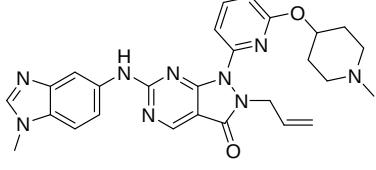
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			9,8, 4,7 Hz, 3H), 2,27 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,12 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,01 (t, J = 14,0 Hz, 1H), 1,78 (q, J = 10,2 Hz, 1H)
187		492,0	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 8,92 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 3H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,71 (dd, J = 17,1, 10,6 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 56,3 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 3,62 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,16 – 2,87 (m, 2H), 2,82 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 2,06 – 1,63 (m, 5H).
188		471,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,20 (s, 1H), 9,47 – 9,19 (m, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 – 7,58 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08 – 6,99 (m, 1H), 6,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,58 – 6,35 (m, 1H), 5,70 (ddt, J = 16,0, 10,6, 5,8 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,67 – 4,54 (m, 2H), 4,10 – 3,77 (m, 1H), 3,54 – 3,24 (m, 2H), 3,21 – 2,99 (m, 2H), 2,81 – 2,74 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,17 – 1,52 (m, 4H).
189		488,0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,39 – 9,97 (m, 1H), 8,94 – 8,73 (m, 1H), 8,04 – 7,90 (m, 1H), 7,88 – 7,79 (m, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,81 – 6,70 (m, 1H), 5,71 (ddt, J = 16,2, 10,5, 5,8 Hz, 1H), 5,17 (dq, J = 10,7, 5,6, 5,0 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,00 – 4,87 (m, 1H), 4,69 – 4,44 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,02 – 1,86 (m, 4H), 1,66 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 1,60 – 1,46 (m, 2H)
190		488,0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,31 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,00 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 33,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,75 – 5,61 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 5,03 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,01 (s, 2H), 2,17 (s,

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			3H), 2,05 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 1,94 (s, 4H), 1,70 (d, J = 14,3 Hz, 2H).
191		472,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,26 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,92 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 7,19 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 26,1, 7,6 Hz, 3H), 5,71 (tt, J = 10,3, 5,3 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 16,8 Hz, 3H), 4,61 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,29 (s, 4H), 2,16 (s, 6H), 1,92 (s, 3H), 1,67 (d, J = 9,1 Hz, 3H).
192		478,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,45 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,07 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,71 (ddt, J = 16,2, 10,5, 5,8 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,06 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,59 (dq, J = 16,3, 8,4 Hz, 2H), 3,31 (d, J = 30,2 Hz, 3H), 3,09 (s, 2H), 1,98 – 1,61 (m, 4H).
193		530,3	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,34 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,05 – 7,85 (m, 2H), 7,51 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 6,86 (dd, J = 8,1, 4,1 Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 16,9, 10,3 Hz, 1H), 5,27 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,62 – 4,40 (m, 4H), 3,52 (s, 3H), 2,87 (dd, J = 21,2, 4,9 Hz, 4H), 2,71 – 2,52 (m, 3H), 2,18 – 1,75 (m, 7H), 1,39 (d, J = 6,6 Hz, 8H).
194		502,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,33 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,07 – 7,75 (m, 2H), 7,51 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,34 – 5,23 (m, 1H), 5,04 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,90 (s, 2H), 2,48 – 2,09 (m, 7H), 1,87 (t, J = 13,3 Hz, 2H), 1,45 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 9,3 Hz, 2H).

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
195		498,0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,49 (s, 1H), 9,41 (d, J = 28,6 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (dt, J = 11,9, 7,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 9,9, 8,1 Hz, 1H), 5,72 (ddt, J = 16,7, 12,3, 5,3 Hz, 1H), 5,32 – 5,10 (m, 1H), 5,08 (ddd, J = 10,4, 6,3, 1,5 Hz, 1H), 4,96 (dt, J = 17,1, 1,5 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,49 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,39 – 3,30 (m, 1H), 3,17 (td, J = 12,8, 9,3 Hz, 2H), 2,81 (dd, J = 15,8, 4,7 Hz, 3H), 2,29 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 2,02 (t, J = 14,0 Hz, 1H), 1,80 (qd, J = 14,3, 3,6 Hz, 1H).
196		501,3	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,15 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,53 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,0, 3,6 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,70 (ddt, J = 16,2, 10,7, 5,7 Hz, 1H), 5,08 – 4,99 (m, 1H), 4,99 – 4,86 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,57 (s, 1H), 2,70 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,96 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 1,82 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 1,43 (qd, J = 11,4, 3,5 Hz, 2H).
197		473,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,62 (s, 1H), 9,56 – 9,34 (m, 1H), 9,01 – 8,87 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,01 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 – 7,40 (m, 2H), 6,93 – 6,79 (m, 1H), 5,79 – 5,63 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,15 – 5,02 (m, 2H), 4,93 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,66 – 4,54 (m, 2H), 3,47 (d, 1H), 3,33 (d, 1H), 3,25 – 3,07 (m, 2H), 2,87 – 2,75 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,26 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,16 – 1,94 (m, 2H), 1,86 – 1,71 (m, 1H).
198		490,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,32 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,98 – 7,87 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,79 – 5,63 (m, 1H), 5,05 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 16,4 Hz, 2H), 4,55 (d, J = 5,6 Hz, 2H),

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			4,43 (dt, J = 13,0, 6,6 Hz, 1H), 2,60 (s, 2H), 2,16 (s, 5H), 1,92 (s, 2H), 1,75 – 1,58 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
199		487,3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,54 (s, 1H), 9,97 (d, J = 55,7 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,08 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 – 6,88 (m, 1H), 5,73 (dq, J = 16,3, 5,2 Hz, 1H), 5,29 – 5,02 (m, 2H), 4,94 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,36 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,81 (d, J = 16,3 Hz, 3H), 2,58 (s, 6H), 2,25 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,15 – 1,97 (m, 2H), 1,83 (q, J = 11,0 Hz, 1H).
200		504,3	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,33 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,04 – 7,79 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,70 (ddt, J = 16,2, 10,6, 5,8 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,99 – 4,85 (m, 2H), 4,55 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,87 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,60 (s, 2H), 2,16 (s, 6H), 2,03 (dt, J = 13,5, 6,7 Hz, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,66 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 0,82 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
201		557,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,31 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,34 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,85 (s, 7H), 2,54 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,01 – 1,69 (m, 4H), 1,51 (d, J = 10,3 Hz, 2H).
202		541,0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,95 (s, 1H), 9,68 (d, J = 39,7 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,16 – 8,07 (m, 1H), 7,99 (dt, J = 12,6, 7,9 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 5,79 – 5,65 (m, 1H), 5,33 – 5,02 (m, 2H), 4,93 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,49 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,17 (q, J = 10,0 Hz, 2H), 2,81 (dd, J = 18,3, 4,3 Hz, 3H), 2,49 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 2,26 (d, J = 11,4 Hz, 1H),

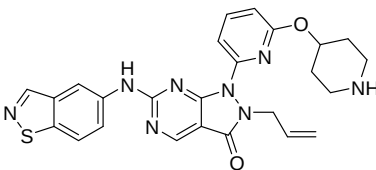
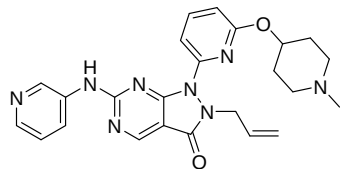
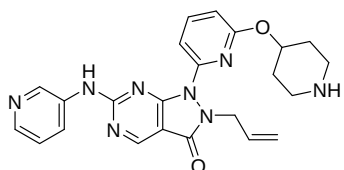
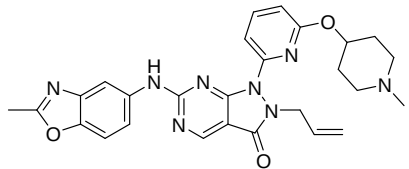
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			2,06 (dt, J = 37,0, 14,4 Hz, 2H), 1,81 (qd, J = 13,8, 3,8 Hz, 1H).
204		497,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,70 (s, 1H), 9,81 (d, J = 37,9 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,05 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (q, J = 8,7 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,79 – 5,63 (m, 1H), 5,33 – 5,01 (m, 2H), 4,93 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,35 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,25 – 3,07 (m, 2H), 2,81 (d, J = 12,1 Hz, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,26 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,17 – 1,97 (m, 2H), 1,81 (q, J = 11,0 Hz, 1H).
205		490,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,44 (s, 1H), 9,87 (d, J = 42,7 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,03 – 7,89 (m, 1H), 7,58 – 7,44 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,87 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,79 – 5,63 (m, 1H), 5,29 – 5,01 (m, 2H), 4,93 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,49 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,17 (q, J = 11,5 Hz, 2H), 2,81 (dd, J = 13,4, 3,7 Hz, 3H), 2,29 (s, 4H), 2,18 – 1,97 (m, 2H), 1,82 (q, J = 9,9 Hz, 1H).
206		490,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,31 (s, 1H), 9,70 (d, J = 38,1 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,99 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 5,78 – 5,62 (m, 1H), 5,31 – 5,01 (m, 2H), 4,93 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,68 – 4,53 (m, 2H), 3,49 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,88 – 2,72 (m, 3H), 2,29 – 2,17 (m, 4H), 2,15 – 1,96 (m, 2H), 1,80 (q, J = 10,7 Hz, 1H).
207		476,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,35 (s, 1H), 9,70 (d, J = 36,2 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,02 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,83 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,70 (ddq, J = 14,7, 10,3, 5,3 Hz, 1H), 5,36 – 4,99 (m, 2H), 4,93 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,49 (d, J = 11,1 Hz, 1H),

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			3,33 (s, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,81 (d, J = 9,3 Hz, 3H), 2,26 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,04 (dd, J = 27,2, 14,9 Hz, 2H), 1,80 (q, J = 11,0 Hz, 1H).
208		516,0	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10,83 (s, 1H), 9,48 – 9,28 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,13 – 7,98 (m, 2H), 7,91 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,98 – 6,85 (m, 1H), 5,82 – 5,64 (m, 1H), 5,35 – 5,03 (m, 2H), 4,95 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,70 – 4,57 (m, 2H), 3,48 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,17 (q, J = 10,3 Hz, 2H), 2,80 (dd, J = 14,2, 4,5 Hz, 3H), 2,29 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,01 (t, J = 13,4 Hz, 1H), 1,79 (q, J = 11,2 Hz, 1H).
209		415,05	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,54 (bs, 1H), 9,39(s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09-8,07 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,97-7,93 (t, J=8Hz, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,52-7,50 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,83-6,81 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,78-5,68 (m, 1H), 5,08-5,05 (d, J=10 Hz, 1H), 4,97-4,93 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 5,78-5,68 (m, 1H), 5,08-5,05 (d, J=10 Hz, 1H), 4,97-4,93 (m, 2H), 4,64-4,62 (d, J=5,6 Hz, 2H), 2,70-2,64(m, 2H), 2,33-2,03 (m,5 H), 1,98-1,94 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 2H).
210		No se hizo Cpd	
211		512,1	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,31 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,14 (d, J = 6,00 Hz, 2H), 7,92 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 7,55-7,49 (m, 3H), 6,79 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,75-5,68 (m, 1H), 5,06 (dd, J = 1,20, 10,20 Hz, 1H), 4,97-4,62 (m, 2H), 4,63-4,62 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,68-2,59 (m, 2H), 2,17-2,14 (m, 5H), 1,95 (t, J = 9,20 Hz, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H)

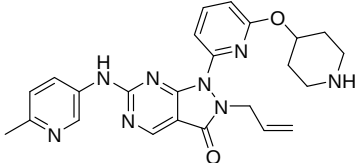
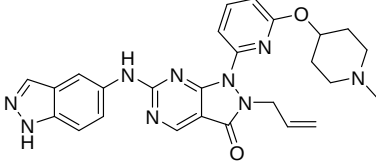
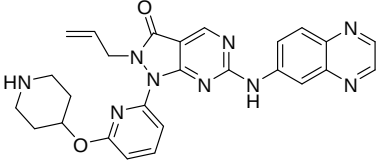
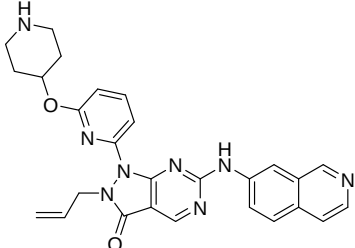
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
212		515,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,62 (s, 1H), 9,47 – 9,31 (m, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,10 – 7,94 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,5, 2,7 Hz, 1H), 6,92 – 6,83 (m, 1H), 5,82 – 5,63 (m, 1H), 5,30 – 5,03 (m, 2H), 4,94 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,69 – 4,57 (m, 2H), 3,48 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,22 – 3,10 (m, 2H), 2,80 (dd, J = 11,6, 4,6 Hz, 3H), 2,27 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,16 – 1,94 (m, 2H), 1,78 (q, J = 10,5 Hz, 1H).
213		No se hizo Cpd	
214		499,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,55 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,95 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,81 – 5,64 (m, 1H), 5,06 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,00 – 4,87 (m, 2H), 4,61 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,63 – 2,56 (m, 2H), 2,23 – 2,07 (m, 6H), 1,98 – 1,87 (m, 2H), 1,66 (q, J = 8,7 Hz, 2H).
215		No se hizo Cpd	
216		No se hizo Cpd	
217		524,1	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10,26 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 1H), 6,75-6,68 (m, 3H), 5,99-5,97 (m, 1H), 5,75-5,68 (m, 1H), 5,12 (dd, J = 1,20, 10,40 Hz, 1H), 4,97 (dd, J = 1,20, 17,20 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,58-3,50 (m, 3H), 3,11-3,08 (m, 6H), 2,34-2,33 (m, 2H), 1,79-1,74 (m, 2H)

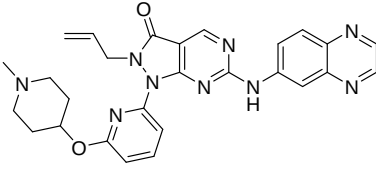
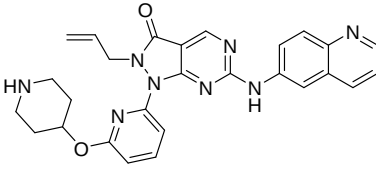
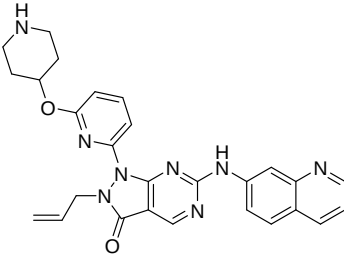
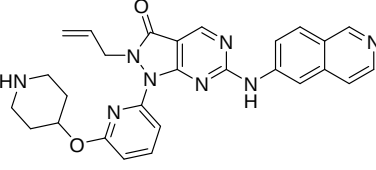
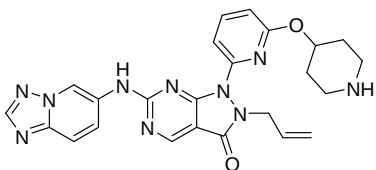
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
218		511,6	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,30 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,09-7,03 (m, 3H), 5,74-5,65 (m, 1H), 5,10 (dd, J = 1,20, 10,20 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 1,60, 17,00 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,61-2,58 (m, 2H), 2,17-2,14 (m, 5H), 1,91 (m, 2H), 1,67-1,63 (m, 2H).
219		472,47	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,49 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,60 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,10-7,07 (m, 3H), 5,74-5,67 (m, 1H), 5,10 (dd, J = 1,20, 10,20 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 1,20, 17,20 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 4,00 Hz, 1H), 4,44-4,32 (m, 2H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,50-2,37 (m, 3H), 2,33-2,17 (m, 5H), 1,95-1,93 (m, 2H), 1,69-1,66 (m, 2H).
220		511,6	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,30 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,09-7,03 (m, 3H), 5,74-5,65 (m, 1H), 5,10 (dd, J = 1,20, 10,20 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 1,60, 17,00 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,61-2,58 (m, 2H), 2,17-2,14 (m, 5H), 1,91 (m, 2H), 1,67-1,63 (m, 2H).
221		461,5	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,93 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 3H), 5,72-5,64 (m, 1H), 5,09 (d, J = 10,40 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 17,20 Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,31-4,29 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,17 (m, 5H), 1,94 (m, 2H), 1,66-1,64 (m, 2H).
222		458,0	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,50 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,60 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,08-7,07 (m, 3H), 5,68-5,67 (m, 1H), 5,10 (dd, J = 1,20, 10,40 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 1,20, 17,20 Hz, 1H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,33-4,32 (m, 2H), 2,96-2,93 (m, 2H), 2,68-2,67 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,94-1,88 (m, 5H), 1,50-1,45 (m, 3H).

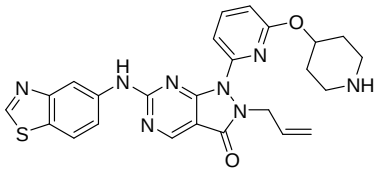
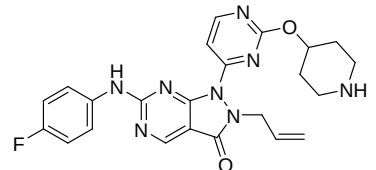
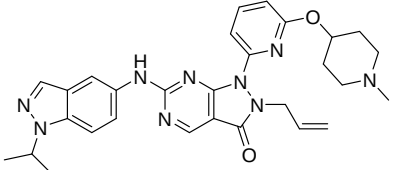
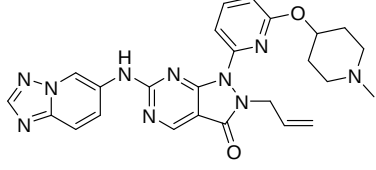
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
223		497,4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,29 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,62-7,49 (m, 3H), 7,08-7,05 (m, 3H), 5,74-5,68 (m, 1H), 5,10 (d, J = 10,00 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 16,80 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,93-2,90 (m, 2H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,76-1,81 (m, 4H), 1,46-1,44 (m, 2H).
224		447,0	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,28 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,10-6,99 (m, 3H), 5,73-5,66 (m, 1H), 5,09 (d, J = 10,00 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 17,60 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,31-4,22 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 1,96-1,91 (m, 2H), 1,54 (m, 2H).
225		524,1	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,26 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 1H), 6,75-6,68 (m, 3H), 5,99-5,97 (m, 1H), 5,75-5,68 (m, 1H), 5,12 (dd, J = 1,20, 10,40 Hz, 1H), 4,97 (dd, J = 1,20, 17,20 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,58-3,50 (m, 3H), 3,11-3,08 (m, 6H), 2,34-2,33 (m, 2H), 1,79-1,74 (m, 2H).
226		510,6	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,23 (s, 1H), 8,87-8,84 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,26 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 6,67-6,59 (m, 3H), 5,77-5,87 (m, 1H), 5,74-5,67 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 1,20, 10,40 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 1,20, 17,20 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,71-2,68 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,00-1,87 (m, 4H), 1,42-1,39 (m, 2H).
227		542,0	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10,4 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 17,1, 10,2 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 4,93 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,73 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 4,61 (m, 2H).

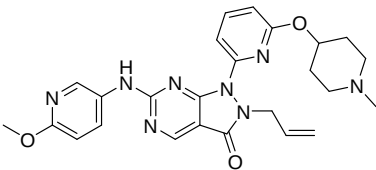
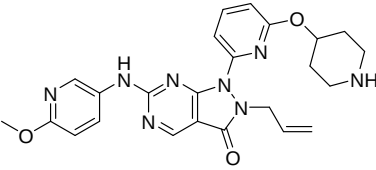
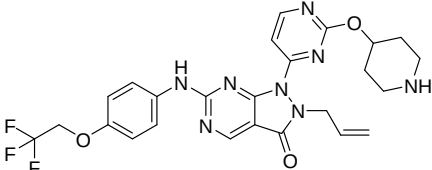
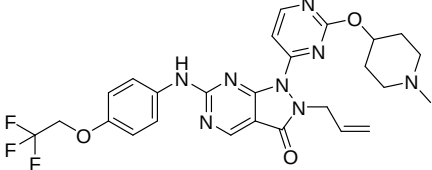
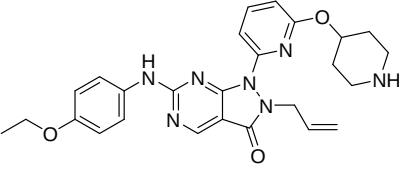
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			3,07 (s, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,69 (m, 2H).
228		501,0	¹ H NMR (400 MHz, cd3od) δ 8,89 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,07 – 7,97 (m, 2H), 7,76 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,87 – 5,69 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,15 – 5,00 (m, 2H), 4,71 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,5-3,1 (m, 4H), 2,12 (m, 4H).
229		459,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,63 (s, 1H), 9,45 (d, J = 20,9 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 8,31 (dd, J = 21,5, 6,3 Hz, 2H), 8,01 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 1H), 7,46 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,90 – 6,81 (m, 1H), 5,78 – 5,64 (m, 1H), 5,30 – 5,03 (m, 2H), 4,93 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,65 – 4,56 (m, 2H), 3,49 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,25 – 3,09 (m, 2H), 2,81 (dd, J = 13,8, 4,4 Hz, 3H), 2,27 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,17 – 1,93 (m, 2H), 1,78 (q, J = 10,4 Hz, 1H).
230		445,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,44 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,22 – 8,14 (m, 1H), 7,93 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 – 7,31 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,79 – 5,64 (m, 1H), 5,05 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,01 – 4,88 (m, 2H), 4,59 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,99 – 2,88 (m, 2H), 2,57 – 2,52 (m, 3H), 1,97 – 1,85 (m, 2H), 1,55 – 1,41 (m, 2H).
231		513,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,45 (s, 1H), 9,44 (d, J = 23,9 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 – 7,55 (m, 2H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,81 – 5,63 (m, 1H), 5,32 – 5,02 (m, 2H), 4,94 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,66 – 4,55 (m, 2H), 3,49 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,25 – 3,10 (m, 2H), 2,81 (dd, J = 12,9, 4,5 Hz, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,29 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,18 – 1,95 (m, 2H), 1,79 (q, J = 10,5 Hz, 1H).

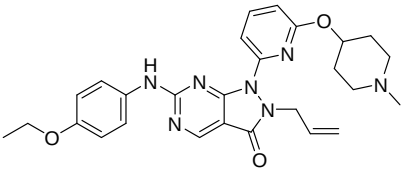
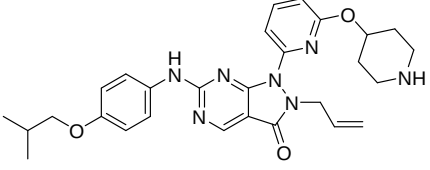
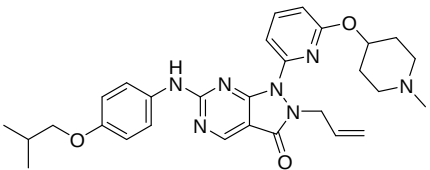
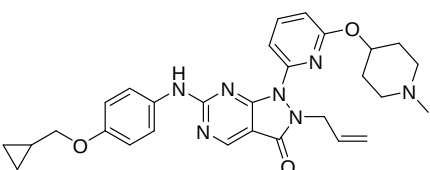
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
232		499,0	1H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,44 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,45 (d, J = 24,6 Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,96 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,78 – 5,64 (m, 1H), 5,25 – 5,13 (m, 1H), 5,06 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,29 – 3,19 (m, 2H), 3,18 – 3,06 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,17 – 2,05 (m, 2H), 1,93 – 1,80 (m, 2H).
233		506,53	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10,20 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,95 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,70-5,66 (m, 1H), 5,06 (d, J = 11,20 Hz, 1H), 5,01-4,98 (m, 2H), 4,97-4,91 (m, 1H), 4,81-4,79 (m, 1H), 4,69-4,61 (m, 2H), 4,27-4,25 (m, 1H), 4,19-4,18 (m, 1H), 2,96-2,93 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 2H), 1,92 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 1,50 (d, J = 9,60 Hz, 2H)
234		520,4	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10,21 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,96 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,20 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,56-5,66 (m, 1H), 5,06 (d, J = 10,40 Hz, 1H), 4,96-4,93 (m, 2H), 4,81-4,80 (m, 1H), 4,69-4,60 (m, 3H), 4,19-4,25 (m, 2H), 2,63-2,61 (m, 2H), 2,18-2,15 (m, 5H), 1,93-1,91 (m, 3H), 1,76-1,67 (m, 2H)
235		500,49	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10,30 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,94 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,57-7,49 (m, 3H), 6,81 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 4,95-4,90 (m, 1H), 4,01 (q, J = 2,40 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,17-2,12 (m, 5H), 1,95-1,93 (m, 2H), 1,70-1,64 (m, 2H), 1,03 (t, J = 6,80 Hz, 3H).
236		497,48	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6,): δ 10,22 (bs, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (bs, 1H), 7,93-7,90 (t, J = 15,6 Hz, 1H), 7,51-7,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38-7,36 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,31-7,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H),

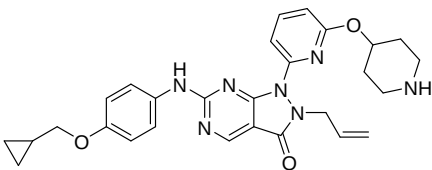
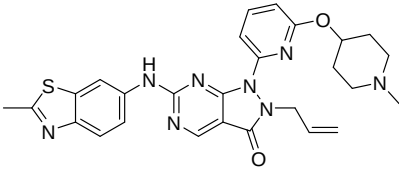
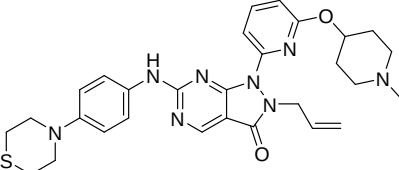
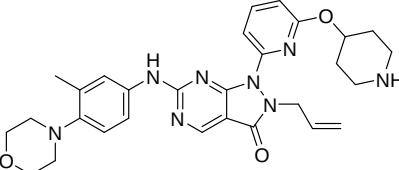
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			6,78-6,76 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,39-6,38 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,74-5,68 (m, 1H), 5,07-4,91 (m, 3H), 4,62 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,96-2,92 (m, 2H), 2,59-2,55 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 2H).
237		459,3	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ ,): δ 10,34 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 2,40, 8,60 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,75-5,68 (m, 1H), 5,06 (dd, J = 1,20, 10,40 Hz, 1H), 5,00-4,91 (m, 2H), 4,70 (t, J = 5,60 Hz, 2H), 2,97-2,92 (m, 2H), 2,59-2,56 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,94-1,90 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,54-1,49 (m, 2H). (1 Sal de ácido acético).
238		498,51	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,00 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,05-7,96 (m, 2H), 7,58-7,48 (m, 3H), 6,80-6,78 (m, 1H), 5,75-5,67 (m, 1H), 5,08-4,92 (m, 3H), 4,62-4,61 (m, 2H), 2,68-2,67 (m, 2H), 2,17-2,14 (m, 5H), 1,93-1,76 (m, 4H), 1,72-1,69 (m, 2H)
239		496,0	1H NMR (400 MHz, cd3od) δ 11,68 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,59 (dd, J = 17,3, 2,0 Hz, 1H), 9,26 (d, J = 25,6 Hz, 2H), 9,00 – 8,73 (m, 3H), 8,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,54 (ddd, J = 16,1, 10,4, 5,2 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,88 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,99 (d, J = 36,7 Hz, 4H), 2,92 (s, 2H), 2,70 (s, 2H).
240		495,0	1H NMR 1H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,83 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,18 – 7,85 (m, 3H), 7,63 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,92 (2H, d), 5,73 (dd, J = 17,0, 10,4 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,08 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 18,2 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,10 (s, 2H), 1,88 (s, 2H).

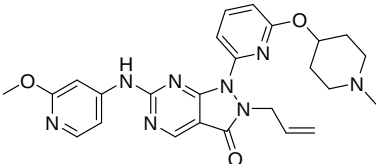
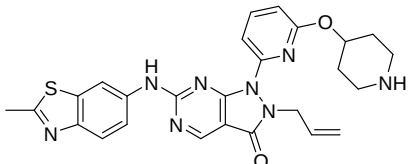
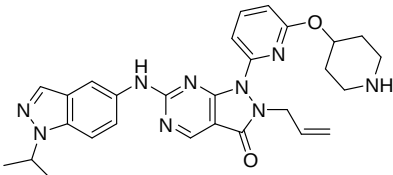
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
241		510,0	¹ H NMR : ¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,85 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,78 (d, J = 15,5 Hz, 2H), 8,23 – 7,92 (m, 3H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,82 – 5,66 (m, 1H), 5,07 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 17,0 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,93 (s, 2H), 1,67 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 1,26 (d, J = 26,2 Hz, 2H).
242		495,0	¹ H NMR ¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,71 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,54 (s, 3H), 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,71 – 7,46 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,07 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,10 (s, 2H), 1,87 (s, 2H).
243		495,0	
244		495,0	¹ H NMR ¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 11,00 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,44 (d, J = 30,7 Hz, 3H), 8,30 – 8,07 (m, 2H), 7,92 (d, J = 47,2 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,08 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,10 (s, 2H), 1,87 (s, 2H).
245		485,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,78 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,58 (d, J = 16,7 Hz, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,17 – 8,11 (m, 1H), 8,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,66 – 7,55 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,82 – 5,63 (m, 1H), 5,22 – 5,13 (m, 1H), 5,07 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 3,19 – 3,07 (m,

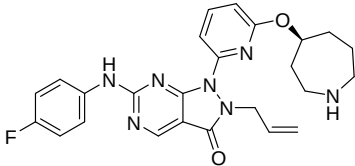
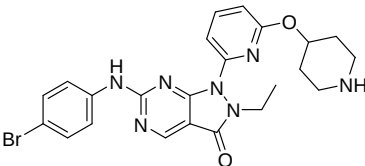
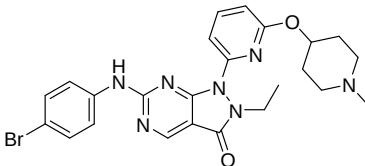
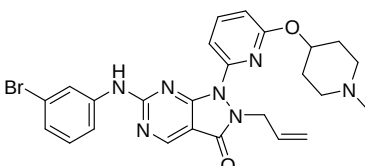
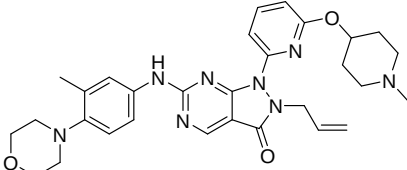
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			2H), 2,16 – 2,04 (m, 2H), 1,92 – 1,77 (m, 2H).
246		501,4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,56 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,97 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,77-5,68 (m, 1H), 5,11-5,06 (m, 2H), 4,95 (dd, J = 1,20, 17,20 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 5,60 Hz, 2H), 3,07-3,04 (m, 2H), 2,80-2,75 (m, 2H), 2,02-2,00 (m, 2H), 1,70-1,63 (m, 2H),
247		463,43	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,52 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,60 Hz, 1H), 7,76-7,73 (m, 3H), 7,28-7,24 (m, 2H), 5,71-5,65 (m, 1H), 5,11-5,06 (m, 3H), 4,97-4,75 (m, 2H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,72-2,67 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,65-1,62 (m, 2H)
248		540,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,43 (s, 1H), 9,50 (d, J = 30,4 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,14 – 7,98 (m, 2H), 7,66 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 6,84 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,80 – 5,60 (m, 1H), 5,32 – 5,03 (m, 2H), 5,00 – 4,88 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,49 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,17 (p, J = 9,8 Hz, 2H), 2,81 (dd, J = 10,2, 4,6 Hz, 3H), 2,26 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,12 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,07 – 1,96 (m, 1H), 1,79 (q, J = 11,5 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
249		499,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,72 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,51 – 9,28 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,04 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 – 7,76 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 7,5, 3,4 Hz, 1H), 6,95 – 6,83 (m, 1H), 5,82 – 5,65 (m, 1H), 5,33 – 5,03 (m, 2H), 4,94 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,49 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,16 (q, J = 11,0 Hz, 2H), 2,81 (dd, J = 14,4, 4,5 Hz, 3H), 2,29 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 14,9 Hz, 1H),

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			2,07 – 1,95 (m, 1H), 1,79 (q, J = 10,0 Hz, 1H).
250		489,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,30 (s, 1H), 9,49 (d, J = 30,7 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,89 – 6,76 (m, 2H), 5,78 – 5,61 (m, 1H), 5,29 – 5,01 (m, 2H), 4,93 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,49 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,33 (d, 1H), 3,25 – 3,10 (m, 2H), 2,81 (dd, J = 12,7, 4,5 Hz, 3H), 2,27 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,15 – 1,97 (m, 2H), 1,87 – 1,72 (m, 1H).
251		475,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,40 – 9,92 (m, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,47 (d, J = 20,6 Hz, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,77 – 5,60 (m, 1H), 5,25 – 5,11 (m, 1H), 5,05 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,29 – 3,19 (m, 2H), 3,18 – 3,08 (m, 2H), 2,17 – 2,06 (m, 2H), 1,92 – 1,80 (m, 2H).
252		543,49	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,45 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,20 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 5,72-5,65 (m, 1H), 5,08-4,97 (m, 3H), 4,97-4,76 (m, 4H), 2,99-2,97 (m, 2H), 2,68-2,62 (m, 2H), 1,99-1,97 (m, 2H), 1,89-1,76 (m, 2H), 1,57-1,52 (m, 2H)
253		557,51	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,44 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,20 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,20 Hz, 3H), 7,12 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 5,73-5,66 (m, 1H), 5,08-5,05 (m, 3H), 5,01-4,97 (m, 4H), 2,67-2,65 (m, 2H), 2,16-2,01 (m, 5H), 1,99-1,78 (m, 2H), 1,70-1,72 (m, 2H)
254		488,5	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,18 (s, 1H), 8,84 (t, J = 4,00 Hz, 1H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9,20 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,74-5,66 (m, 1H), 4,91-5,01 (m, 3H), 4,61-4,60 (m, 2H), 4,03-3,98 (m, 2H),

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			3,00-2,98 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 5H), 1,58-1,55 (m, 2H), 1,34-1,31 (m, 3H)
255		502,53	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,18 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,95 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9,20 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,73-5,66 (m, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,96-4,91 (m, 2H), 4,61-4,60 (m, 2H), 4,03-3,98 (m, 2H), 2,62-2,60 (m, 2H), 2,18-2,14 (m, 5H), 1,96-1,93 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,34-1,31 (m, 3H)
256		514,55	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,18 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,96 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,20 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,20 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,74-5,67 (m, 1H), 5,07-5,04 (m, 3H), 4,61 (d, J = 4,80 Hz, 2H), 3,73 (d, J = 6,80 Hz, 2H), 2,97-2,94 (m, 2H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,99-1,98 (m, 2H), 1,55-1,47 (m, 2H), 0,99 (d, J = 6,80 Hz, 6H)
257		530,59	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,18 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,17 (s, 0,3H), 7,96 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,60 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 7,60 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 9,20 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,76-5,66 (m, 1H), 5,74-5,67 (m, 1H), 5,06 (d, J = 1,20 Hz, 1H), 4,98-4,92 (m, 2H), 4,60 (d, J = 5,20 Hz, 2H), 3,73 (d, J = 6,80 Hz, 2H), 2,68-2,64 (m, 2H), 2,33-2,21 (m, 5H), 2,04-1,95 (m, 3H), 1,73-1,66 (m, 2H), 0,98 (d, J = 6,80 Hz, 6H)
258		528,57	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,19 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,96 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,80, 28,40 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,72-5,67 (m, 1H), 5,06 (dd, J = 1,20, 10,40 Hz, 1H), 4,96-4,91 (m, 2H), 4,60 (d, J = 4,80 Hz, 2H), 3,80 (d, J = 6,80 Hz, 2H), 2,63-2,60 (m, 2H), 2,18-2,14 (m, 5H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,70-1,66 (m,

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			2H), 1,22 (s, 1H), 0,60-0,55 (m, 2H), 0,34-0,31 (m, 2H)
259		514,55	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,16 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,95 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,72-5,67 (m, 1H), 5,07-4,91 (m, 3H), 4,61-4,60 (m, 2H), 3,81-3,79 (m, 2H), 2,96-2,94 (m, 2H), 2,60-2,58 (m, 3H), 1,94-1,90 (m, 4H), 1,52-1,50 (m, 2H), 1,22-1,20 (m, 1H), 0,60-0,57 (m, 2H), 0,34-0,32 (m, 2H)
260		529,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,56 (s, 1H), 9,44 (d, J = 24,2 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,99 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 7,9, 6,5 Hz, 1H), 5,80 – 5,61 (m, 1H), 5,32 – 5,04 (m, 2H), 4,94 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,66 – 4,58 (m, 2H), 3,49 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,24 – 3,08 (m, 2H), 2,84 – 2,76 (m, 6H), 2,27 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,12 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,07 – 1,95 (m, 1H), 1,85 – 1,72 (m, 1H).
261		559,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,20 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,81 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 5,70 (ddd, J = 16,4, 10,5, 5,5 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 10,1, 4,9 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 17,1 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,16 (s, 2H), 2,81 (dd, J = 11,0, 4,6 Hz, 4H), 2,72 – 2,64 (m, 4H), 2,35 – 1,92 (m, 4H), 1,78 (d, J = 13,2 Hz, 1H).
262		543,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,25 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,56 (d, J = 18,6 Hz, 2H), 7,99 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,84 (d,

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			J = 8,1 Hz, 1H), 5,70 (ddt, J = 16,3, 10,6, 5,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,05 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 4,23 (s, 4H), 3,72 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 3,19 (d, J = 34,5 Hz, 4H), 2,84 – 2,78 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,17 – 2,05 (m, 2H), 1,87 (d, J = 9,2 Hz, 2H)
263		489,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,68 (s, 1H), 9,47 (d, J = 24,6 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,07 – 7,96 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,93 – 6,85 (m, 1H), 5,80 – 5,64 (m, 1H), 5,29 – 5,03 (m, 2H), 4,94 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,65 – 4,58 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,49 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,23 – 3,09 (m, 2H), 2,81 (dd, J = 14,5, 4,6 Hz, 3H), 2,27 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,12 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 2,07 – 1,95 (m, 1H), 1,79 (q, J = 11,2 Hz, 1H).
264		515,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,57 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,44 (d, J = 28,1 Hz, 2H), 7,99 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,80 – 5,61 (m, 1H), 5,24 – 5,15 (m, 1H), 5,06 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,30 – 3,19 (m, 2H), 3,17 – 3,08 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,17 – 2,04 (m, 2H), 1,94 – 1,79 (m, 2H).
265		526,2	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,41 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,46 (d, J = 25,3 Hz, 2H), 8,34 – 7,96 (m, 3H), 7,66 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,79 – 5,61 (m, 1H), 5,23 – 5,14 (m, 1H), 5,06 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,00 – 4,88 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,28 – 3,21 (m, 2H), 3,17 – 3,09 (m, 2H), 2,17 – 2,05 (m, 2H), 1,95 – 1,79 (m, 2H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

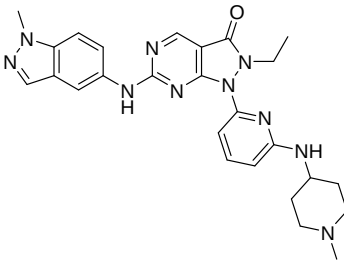
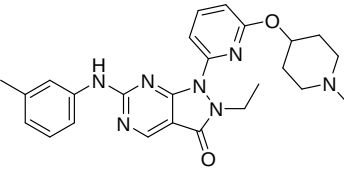
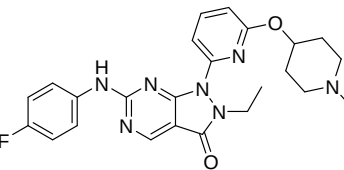
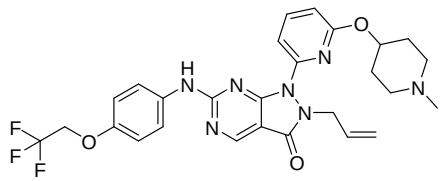
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
266		476,5	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,31 (br s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,96 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,18 (t, J = 9,20 Hz, 2H), 6,77 (dd, J = 4,40, 8,20 Hz, 1H), 5,76-5,67 (m, 1H), 5,06 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 17,20 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 5,20 Hz, 1H), 3,80 (t, J = 4,00 Hz, 1H), 2,93-2,90 (m, 2H), 2,67-2,51 (m, 2H), 1,94-1,90 (m, 2H), 1,52-1,46 (m, 2H)
267		512,0	¹ H NMR: H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,4 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,5-8,3 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 9,0 Hz, 3H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 3,99 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 37,4 Hz, 4H), 2,08 (s, 2H), 1,87 (s, 2H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
268		524,0	¹ H NMR : ¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,42 (s, 1H), 9,52 (d, J = 29,9 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,09 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,52 (dd, J = 8,1, 5,7 Hz, 3H), 6,86 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,25 – 5,00 (m, 1H), 4,06 – 3,94 (m, 2H), 3,34 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,16 (q, J = 10,1 Hz, 2H), 2,80 (dd, J = 13,6, 4,5 Hz, 3H), 2,25 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,17 – 1,94 (m, 2H), 1,78 (q, J = 9,8 Hz, 1H), 1,01 (q, J = 6,9 Hz, 3H).
269		536,0	¹ H NMR : ¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,52 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,11 – 8,01 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 27,7, 7,5 Hz, 2H), 7,31 – 7,19 (m, 2H), 6,86 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,71 (ddd, J = 16,3, 10,4, 5,5 Hz, 1H), 5,30 – 5,01 (m, 2H), 4,93 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,47 (s, 1H), 3,18 (s, 2H), 2,86 – 2,79 (m, 3H), 2,27 – 2,07 (m, 2H), 2,03 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 13,6 Hz, 1H).
270		557,3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,18 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,73-5,68 (m, 1H), 5,07-4,91 (m, 3H), 4,61 (d, 2H), 3,73 (t, 4H), 2,80 (t,

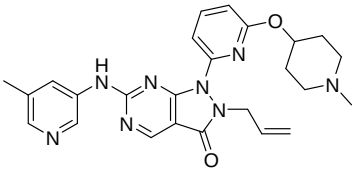
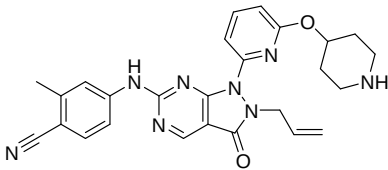
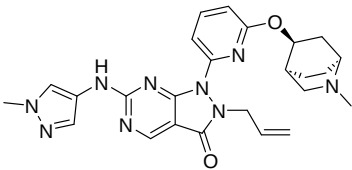
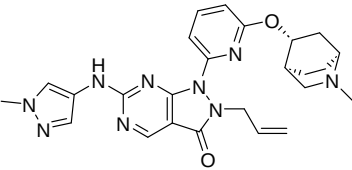
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			4H), 2,71 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,96 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). A 80 °C, el pico en δ 2,25 se resuelve en dos singletes: 2,27 (s, 3H) y 2,29 (s, 3H).
271		512,0	¹ H NMR: ¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 8,87 (s, 1H), 8,5-8,3 (m, 2H), 8,07 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,53 (dd, J = 18,2, 8,1 Hz, 3H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,18 (d, J = 35,4 Hz, 4H), 2,09 (s, 2H), 1,88 (s, 2H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
272		508,0	¹ H NMR: ¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 8,90 (s, 1H), 8,5-8,0 (m, 3H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,70 – 7,56 (m, 6H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,13 (s, 4H), 2,08 (s, 2H), 1,88 (s, 2H), 1,02 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
273		512,53	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10,31 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,24 (br s, 1H), 8,01 (t, J = 19,20 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,60, 16,00 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 2,00, 9,20 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,76-5,69 (m, 1H), 5,06 (dd, J = 1,20, 10,40 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 4,00, 9,00 Hz, 1H), 4,92-4,92 (m, 1H), 4,64-4,63 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,17-1,96 (m, 5H), 1,96-1,93 (m, 2H), 1,70-1,66 (m, 2H).
274		498,51	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d6,): δ 10,32 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,31 (d, J = 10,00 Hz, 1H), 8,24 (br s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 8,00, 11,40 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 2,00, 9,20 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,72-5,67 (m, 1H), 5,08 (dd, J = 9,20, 8,00 Hz, 1H), 4,98 (dd, J = 16,00, 25,80 Hz, 1H), 4,93-4,92 (m, 1H), 4,93-4,92 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,08-3,04 (m, 2H), 2,79-2,75 (m, 5H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,68-1,63 (m, 2H).

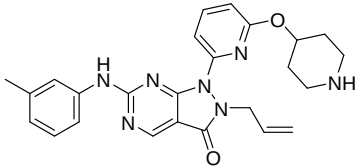
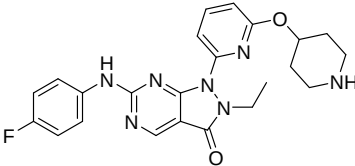
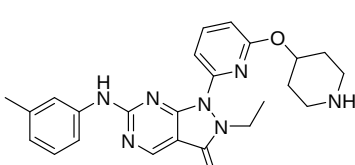
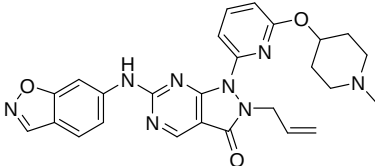
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
275		518,3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,25 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,27 (s, 2H), 7,97 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,77-5,67 (m, 1H), 5,06 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 17,20 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,60 Hz, 2H), 3,07-3,04 (m, 2H), 2,78 (t, J = 9,60 Hz, 2H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,69-1,64 (m, 2H).
276		512,53	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,98 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (d, J = 1,20 Hz, 1H), 7,95 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 6,77 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,76-5,71 (m, 1H), 5,08 (dd, J = 1,20, 10,20 Hz, 1H), 5,02-4,97 (m, 2H), 4,62 (d, J = 6,00 Hz, 2H), 4,45 (q, J = 7,20 Hz, 2H), 3,08-2,94 (m, 2H), 2,62-2,55 (m, 2H), 1,95-1,57 (m, 2H), 1,57-1,51 (m, 5H).
277		526,0	¹ H NMR : ¹ H NMR (400 MHz, dms) δ 9,33 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 – 7,47 (m, 3H), 6,93 – 6,79 (m, 1H), 5,16 (d, J = 65,7 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,33 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 2,80 (dd, J = 11,0, 4,7 Hz, 3H), 2,24 (s, 1H), 2,12 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 2,07 (s, 1H), 2,01 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,01 (q, J = 7,0 Hz, 3H).
278		543,0	¹ H NMR (400 MHz, cd3od) δ 8,79 (s, 1H), 7,87 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,75 (ddt, J = 16,4, 10,6, 5,9 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 4,98 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,89 – 3,81 (m, 4H), 3,16 – 3,08 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,36 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,04 (s, 2H), 1,84 (s, 2H).

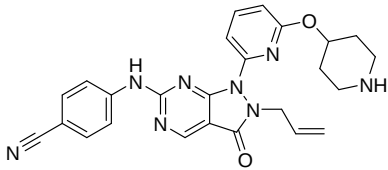
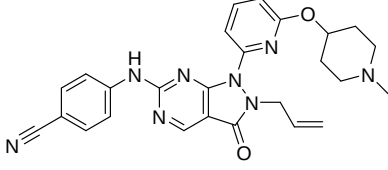
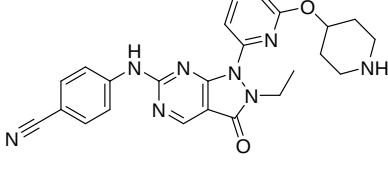
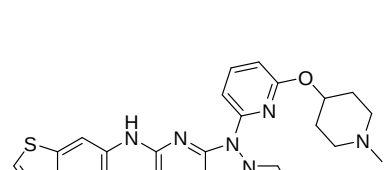
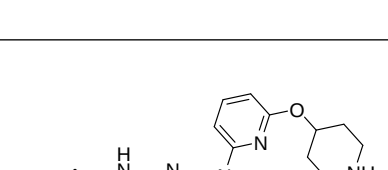
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
279		513,49	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,57 (br s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,66 (d, J = 5,60 Hz, 1H), 8,14-8,09 (m, 2H), 7,76-7,66 (m, 3H), 5,73-5,65 (m, 1H), 5,08-4,97 (m, 3H), 4,81-4,75 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,68-2,63 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 5H), 2,01-1,99 (m, 2H), 1,77-1,73 (m, 2H)
280		512,59	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ ,): δ 10,39 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,31-8,25 (m, 2H), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,51 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,76-5,67 (m, 1H), 5,09-5,05 (m, 2H), 4,94 (dd, J = 0,80, 17,20 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 4,00 Hz, 2H), 4,43 (q, J = 7,20 Hz, 2H), 3,09-3,03 (m, 2H), 2,82-2,76 (m, 2H), 2,01-1,68 (m, 2H), 1,68-1,64 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,20 Hz, 3H).
281		515,6	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,36 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,77-5,67 (m, 1H), 5,06 (dd, J = 1,20, 10,20 Hz, 1H), 4,97-4,92 (m, 2H), 4,63-4,62 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,60 (t, J = 6,00 Hz, 2H), 2,16 (t, J = 9,20 Hz, 2H), 1,95-1,92 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 2H).
282		526,5	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,30 (br s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,23-8,17 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 7,60, 20,40 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 2,00, 9,20 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,76-5,69 (m, 1H), 5,06 (dd, J = 1,20, 10,40 Hz, 1H), 4,97-4,92 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,44 (q, J = 7,20 Hz, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,35-2,34 (m, 5H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,52 (t, J = 7,20 Hz, 3H).
284		522,0	1H NMR: 1H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,44 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 7,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 7,5

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,05 – 3,96 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,21 – 3,12 (m, 2H), 2,80 (dd, J = 10,3, 4,6 Hz, 3H), 2,26 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 2,02 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,02 (q, J = 6,8 Hz, 3H).
285		485,3	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10,29 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,39 – 8,21 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 – 7,54 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,05 – 3,95 (m, 5H), 3,88 (s, 1H), 3,27 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,01 (q, J = 9,9 Hz, 2H), 2,01 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 1,58 (q, J = 10,4 Hz, 2H), 1,01 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
286		499,4	¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄) δ 8,76 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,78 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 4,14 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,48 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,02 (q, J = 12,4 Hz, 2H), 1,88 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,11 (t, J = 7,0 Hz, 3H). Dos señales de protones intercambiables no enumeradas.
287		513,0	¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄) δ 8,80 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,17 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,96 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,15 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 1,92 – 1,78 (m, 2H), 1,64 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H). Una señal de protón intercambiable no enumerada.

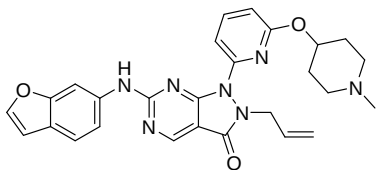
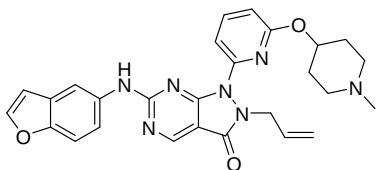
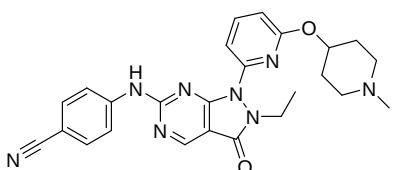
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
288		499,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,29 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 – 7,52 (m, 2H), 7,08 – 6,99 (m, 2H), 6,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,03 – 3,97 (m, 5H), 3,83 (s, 1H), 3,42 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,08 (q, J = 11,4 Hz, 2H), 2,76 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 2,09 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,57 (q, J = 12,1 Hz, 2H), 1,01 (t, J = 6,6 Hz, 3H).
289		460,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,25 (s, 1H), 9,62 – 9,38 (m, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,07 – 7,95 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 – 6,76 (m, 2H), 5,32 – 4,96 (m, 1H), 4,07 – 3,94 (m, 2H), 3,48 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,33 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,16 (q, J = 11,6, 10,2 Hz, 2H), 2,87 – 2,72 (m, 3H), 2,35 – 2,18 (m, 4H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,07 – 1,95 (m, 1H), 1,86 – 1,70 (m, 1H), 1,06 – 0,94 (m, 3H).
290		464,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,50 – 10,18 (m, 1H), 9,64 – 9,40 (m, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,05 (q, J = 8,6, 8,1 Hz, 1H), 7,78 – 7,68 (m, 2H), 7,53 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,28 – 4,99 (m, 1H), 3,99 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,48 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,16 (q, J = 12,0, 11,5 Hz, 2H), 2,80 (dd, J = 13,2, 4,3 Hz, 3H), 2,30 – 2,19 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,06 – 1,93 (m, 1H), 1,86 – 1,70 (m, 1H), 1,00 (q, J = 6,9 Hz, 3H).
291		556,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,25 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,96 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,70 (ddt, J = 16,2, 10,7, 5,8 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,00 – 4,87 (m, 2H), 4,73 (q, J = 8,9 Hz, 3H), 4,61 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 2,67 – 2,54 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,93 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 1,67 (td, J = 12,9, 6,1 Hz, 2H).

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
292		473,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,42 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,10 (d, J = 15,7 Hz, 2H), 7,93 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,80 – 5,61 (m, 1H), 5,05 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,99 – 4,87 (m, 2H), 4,60 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,64 – 2,56 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,20 – 2,10 (m, 5H), 1,99 – 1,88 (m, 2H), 1,73 – 1,60 (m, 2H).
293		483,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,68 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,05 – 7,91 (m, 2H), 7,72 – 7,62 (m, 2H), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,80 – 5,60 (m, 1H), 5,05 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,02 – 4,84 (m, 2H), 4,62 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,99 – 2,87 (m, 2H), 2,58 – 2,53 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,95 – 1,84 (m, 2H), 1,56 – 1,43 (m, 2H). Una señal de protón intercambiable no enumerada.
294		488,0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,18 (d, J = 138,4 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 38,0 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,93 – 7,82 (m, 1H), 7,51 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,69 (ddt, J = 16,2, 10,6, 5,8 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,91 (dd, J = 17,5, 9,2 Hz, 1H), 4,64 – 4,52 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,94 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,54 – 2,51 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,07 – 1,98 (m, 1H), 1,92 – 1,79 (m, 3H), 1,64 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,52 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 1,36 (t, J = 10,4 Hz, 1H). Mezcla de dos confórmeros 1:3.
295		488,3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,18 (d, J = 140,2 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 38,1 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,94 – 7,80 (m, 1H), 7,51 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,87 – 6,75 (m, 1H), 5,69 (ddt, J = 16,2, 10,8, 5,8 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,06 – 5,02 (m, 1H), 4,90 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,64 – 4,50 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,65 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 2,58 (dd, J = 10,1, 2,6 Hz, 1H), 2,48 – 2,41 (m, 2H), 2,21 (s, 3H),

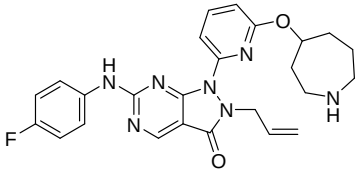
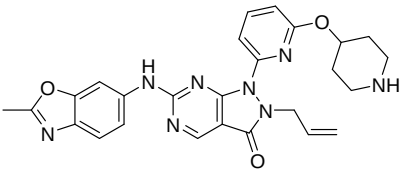
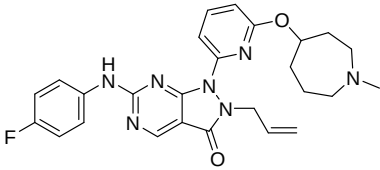
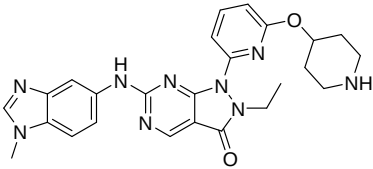
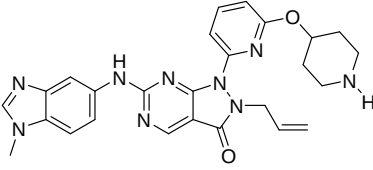
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			1,94 – 1,90 (m, 1H), 1,89 – 1,81 (m, 2H), 1,46 (dd, J = 19,2, 11,4 Hz, 2H), 1,42 – 1,34 (m, 1H). Mezcla de dos conformeros 1:3.
296		456,40	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,25 (bs, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,96-7,92 (t, J = 16 Hz 1H), 7,70 (bs, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,21-7,17 (t, J = 15,6 Hz, 1H), 6,87-6,80 (m, 2H), 5,74-5,68 (m, 1H), 5,08-5,04 (m 3H), 4,62-4,60 (d, J= 6Hz, 2H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,79-2,74(m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,00-1,90, 1,69-1,60 (m, 2H).
297		450,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,32 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,75 – 8,52 (m, 2H), 8,04 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 – 7,67 (m, 2H), 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,24 – 7,12 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,22 – 5,10 (m, 1H), 3,99 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 3,30 – 3,18 (m, 2H), 3,17 – 3,05 (m, 2H), 2,17 – 2,04 (m, 2H), 1,96 – 1,76 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
298		446,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,24 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,50 (d, J = 18,1 Hz, 2H), 8,01 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,93 – 6,81 (m, 2H), 5,15 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,99 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 3,31 – 3,18 (m, 3H), 3,17 – 3,04 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,17 – 2,02 (m, 2H), 1,97 – 1,77 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
299		499,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,55 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,95 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,81 – 5,64 (m, 1H), 5,06 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,00 – 4,87 (m, 2H), 4,61 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,63 – 2,56 (m, 2H), 2,23 – 2,07 (m, 6H), 1,98 – 1,87 (m, 2H), 1,66 (q, J = 8,7 Hz, 2H).

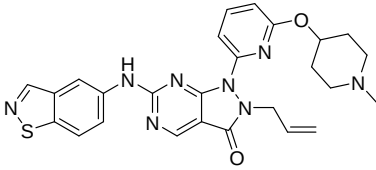
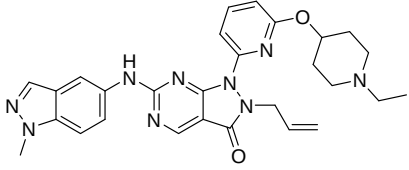
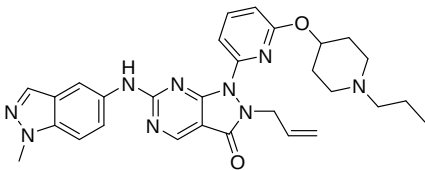
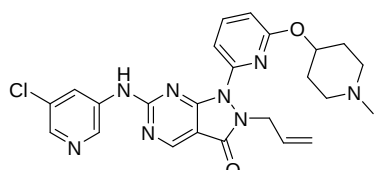
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
300		469,0	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10,75 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,08 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,71 (ddd, J = 16,3, 10,7, 5,4 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,06 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,62 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,88 (m, 2H).
301		483	¹ H NMR: (400 MHz, dmsO) δ 10,74 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,15 – 7,91 (m, 3H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,80 – 5,61 (m, 1H), 5,06 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,99 – 4,83 (m, 2H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,6-2,4 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,92 (s, 2H), 1,67 (d, J = 9,0 Hz, 2H).
302		457,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,73 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,62 – 8,39 (m, 2H), 8,11 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,21 – 5,09 (m, 1H), 4,01 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,30 – 3,18 (m, 2H), 3,17 – 3,05 (m, 2H), 2,17 – 2,02 (m, 2H), 1,96 – 1,74 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
303		515,0	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10,62 (s, 1H), 9,47 – 9,31 (m, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,10 – 7,94 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,5, 2,7 Hz, 1H), 6,92 – 6,83 (m, 1H), 5,82 – 5,63 (m, 1H), 5,30 – 5,03 (m, 2H), 4,94 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,69 – 4,57 (m, 2H), 3,48 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,22 – 3,10 (m, 2H), 2,80 (dd, J = 11,6, 4,6 Hz, 3H), 2,27 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,16 – 1,94 (m, 2H), 1,78 (q, J = 10,5 Hz, 1H).
304		462,0	¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 10,35 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,01 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,9, 4,9 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,70 (ddt, J = 16,3, 10,6, 5,8 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,05 (d, J = 10,3 Hz, 1H),

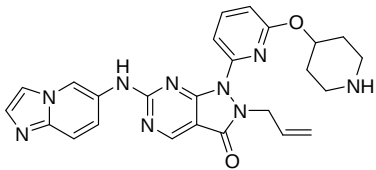
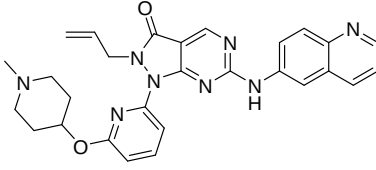
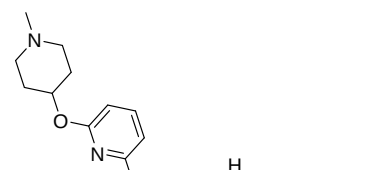
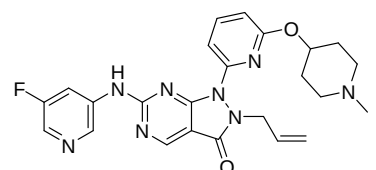
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			4,93 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,19 (d, J = 33,8 Hz, 4H), 2,10 (s, 2H), 1,87 (d, J = 9,5 Hz, 2H).
305		483,0	¹ H NMR (400 MHz, cd3od) δ 8,90 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,01 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 – 7,41 (m, 2H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,76 (ddd, J = 16,3, 10,4, 5,9 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 4,99 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 2,73 (s, 2H), 2,39 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,04 (s, 2H), 1,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H).
306		486,0	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,85 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,75 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,08 (tt, J = 8,6, 3,9 Hz, 1H), 4,21 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,12 (dt, J = 12,2, 4,2 Hz, 2H), 2,81 – 2,68 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,67 (dtd, J = 12,9, 9,3, 3,8 Hz, 2H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
307		502,0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,25 (s, 1H), 9,44 (d, J = 30,1 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,95 (dt, J = 11,8, 7,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 10,3, 8,1 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 5,77 – 5,64 (m, 1H), 5,30 – 5,02 (m, 2H), 4,94 (dt, J = 17,2, 1,4 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,23 – 3,10 (m, 2H), 2,82 (dd, J = 15,8, 4,7 Hz, 3H), 2,28 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 2,02 (t, J = 14,2 Hz, 1H), 1,85 – 1,74 (m, 1H).

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
308		498,0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,49 (s, 1H), 9,41 (d, J = 28,6 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (dt, J = 11,9, 7,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 9,9, 8,1 Hz, 1H), 5,72 (ddt, J = 16,7, 12,3, 5,3 Hz, 1H), 5,32 – 5,10 (m, 1H), 5,08 (ddd, J = 10,4, 6,3, 1,5 Hz, 1H), 4,96 (dt, J = 17,1, 1,5 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,49 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,39 – 3,30 (m, 1H), 3,17 (td, J = 12,8, 9,3 Hz, 2H), 2,81 (dd, J = 15,8, 4,7 Hz, 3H), 2,29 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 2,02 (t, J = 14,0 Hz, 1H), 1,80 (qd, J = 14,3, 3,6 Hz, 1H).
309		498,0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,39 (s, 1H), 9,51 (d, J = 35,6 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 – 8,01 (m, 1H), 7,99 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,53 (dd, J = 7,7, 2,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 3,7, 2,2 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 11,3, 8,1 Hz, 1H), 5,77 – 5,66 (m, 1H), 5,30 – 5,04 (m, 2H), 4,95 (dp, J = 17,2, 1,5 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,49 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,18 (qd, J = 12,0, 8,3 Hz, 2H), 2,81 (dd, J = 13,7, 4,6 Hz, 3H), 2,27 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,12 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 2,02 (t, J = 14,2 Hz, 1H), 1,85 – 1,74 (m, 1H).
310		471,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,72 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,05 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,96 – 4,85 (m, 1H), 4,00 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,65 – 2,56 (m, 2H), 2,21 – 2,05 (m, 5H), 2,00 – 1,84 (m, 2H), 1,71 – 1,60 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
311		513,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,53 (s, 1H), 9,42 (d, J = 20,7 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,00 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 – 7,53 (m, 2H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,78 – 5,64 (m, 1H), 5,29 – 5,04 (m, 2H), 4,94 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,67 – 4,54 (m, 2H), 3,49 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,17 (q, J = 10,5 Hz, 2H), 2,81 (dd, J = 13,2, 4,5 Hz, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,26 (d, 1H), 2,18 – 1,94 (m, 2H), 1,79 (q, J = 11,1 Hz, 1H).
312		476,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,44 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,8, 5,0 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 8,7 Hz, 3H), 5,68 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 1H), 2,75 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,94 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 1,81 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,52 (q, J = 10,2 Hz, 2H).
313		512,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,50 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,78 – 5,57 (m, 1H), 5,06 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,68 (s, 1H), 2,75 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,95 (s, 2H), 1,82 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,52 (d, J = 12,4 Hz, 2H).
314		556,0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,37 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,46 – 8,29 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,29 – 6,98 (m, 3H), 5,69 (ddd, J = 22,3, 10,8, 5,8 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,76 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 3,69 (s, 1H), 2,76 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,95 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,82 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,53 (d, J = 12,3 Hz, 2H).

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
315		476,0	¹ H NMR (400 MHz, cd3od) δ 8,83 (s, 1H), 7,92 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,71 – 7,60 (m, 2H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,81 – 5,67 (m, 1H), 5,42 – 5,32 (m, 1H), 5,13 – 4,97 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,46 – 3,34 (m, 1H), 3,5 – 3,1 (m, 4H), 2,28 – 2,22 (m, 2H), 2,07 (m, 4H), 1,86 (dd, J = 12,6, 4,4 Hz, 1H).
316		499,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,54 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,45 (d, J = 24,4 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,00 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 2H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,82 – 5,62 (m, 1H), 5,24 – 5,14 (m, 1H), 5,06 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,29 – 3,19 (m, 2H), 3,18 – 3,07 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,20 – 2,03 (m, 2H), 1,97 – 1,80 (m, 2H).
317		490,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,35 (s, 1H), 9,5 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,00 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,9, 5,0 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,70 (ddt, J = 16,5, 10,9, 5,5 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,5 – 2,9 (m, 6H), 2,91 – 2,75 (m, 3H), 2,4 – 1,5 (m, 5H).
318		486,4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10,29 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,13 (d, J = 12,80 Hz, 2H), 7,94 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,57-7,49 (m, 3H), 6,81 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 4,99-4,95 (m, 1H), 4,02-4,01 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,97-2,92 (m, 2H), 2,68 (t, J = 2,00 Hz, 2H), 1,93 (t, J = 5,20 Hz, 2H), 1,52-1,49 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,20 Hz, 3H).
319		498,44	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10,35 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,14 (d, J = 4,80 Hz, 2H), 7,91 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,58-7,50 (m, 3H), 6,79 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,72 (q, J = 4,80 Hz, 1H), 5,08-4,98 (m, 3H), 4,63 (d, J = 3,60 Hz, 3H), 3,83 (s, 3H),

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			2,93 (t, J = 3,60 Hz, 2H), 1,92 (t, J = 4,00 Hz, 2H), 1,54-1,46 (m, 2H).
320		515	¹ H NMR: (400 MHz, dmso) δ 10,64 (1H, s), 9,36 (s, 1H), 9,07 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 22,1, 8,8 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 7,4, 3,5 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,72 (dq, J = 16,7, 5,6 Hz, 1H), 5,31 – 5,02 (m, 1H), 4,94 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,5-3,1 (m, 4H), 2,80 (dd, J = 10,9, 4,6 Hz, 3H), 2,31 – 1,67 (m, 4H).
321		526	¹ H NMR : ¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,43 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,01 (q, J = 9,6 Hz, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,84 – 5,62 (m, 1H), 5,07 (dt, J = 10,4, 6,2 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,40 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,14 (dt, J = 12,5, 7,1 Hz, 4H), 2,35 – 2,25 (m, 2H), 2,21 – 1,71 (m, 3H), 1,22 (t, J = 6,8 Hz, 3H).
322		540,0	¹ H NMR : ¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,42 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,15 – 7,94 (m, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,71 (dq, J = 15,9, 4,9 Hz, 1H), 5,33 – 5,03 (m, 1H), 4,94 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,17 – 2,97 (m, 4H), 2,28 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,06 (d, J = 26,3 Hz, 2H), 1,87 – 1,55 (m, 3H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
323		493,6	¹ H NMR: ¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,71 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,94 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,71 (ddt, J = 16,1, 11,0, 5,7 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 16,1 Hz, 2H), 4,61 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,58 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,00 – 1,58 (m, 4H).

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
324		484,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,78 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,58 (d, J = 16,7 Hz, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,15 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,66 – 7,55 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,82 – 5,63 (m, 1H), 5,22 – 5,13 (m, 1H), 5,07 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 3,19 – 3,07 (m, 2H), 2,16 – 2,04 (m, 2H), 1,92 – 1,77 (m, 2H).
325		509,0	¹ H NMR (400 MHz, cd3od) δ 8,96 (s, 1H), 8,87 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,15 – 8,00 (m, 3H), 7,76 (dd, J = 8,4, 4,8 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 31,3, 8,2 Hz, 1H), 5,78 (ddt, J = 16,4, 11,6, 5,9 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,28 – 5,08 (m, 1H), 5,01 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,62 – 3,08 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,34 (dd, J = 52,7, 14,5 Hz, 2H), 2,15 – 1,89 (m, 2H).
326		509,0	¹ H NMR: ¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,72 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,10 – 7,85 (m, 3H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,73 (ddt, J = 16,2, 10,7, 5,7 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,00 – 4,86 (m, 2H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,57 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,92 (s, 2H), 1,77 – 1,53 (m, 2H), 1,41 – 1,16 (m, 2H).
327		477,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,73 (s, 1H), 9,51 – 9,31 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,33 – 8,19 (m, 2H), 8,05 – 7,90 (m, 1H), 7,45 (dd, J = 7,7, 2,7 Hz, 1H), 6,97 – 6,84 (m, 1H), 5,81 – 5,63 (m, 1H), 5,30 – 5,04 (m, 2H), 4,94 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,64 – 4,55 (m, 2H), 3,48 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,16 (q, J = 10,5 Hz, 2H), 2,81 (dd, J = 15,2, 4,7 Hz, 3H), 2,27 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,12 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,07 – 1,94 (m, 1H), 1,86 – 1,69 (m, 1H).

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
328		498,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,78 (s, 1H), 9,57 (d, J = 31,3 Hz, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,16 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,12 – 7,94 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 6,92 – 6,82 (m, 1H), 5,81 – 5,64 (m, 1H), 5,30 – 5,04 (m, 2H), 4,94 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 4,68 – 4,57 (m, 2H), 3,49 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,24 – 3,10 (m, 2H), 2,81 (d, J = 9,2 Hz, 3H), 2,25 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,14 – 1,96 (m, 2H), 1,88 – 1,72 (m, 1H).
329		463,3	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,73 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,46 (d, J = 25,1 Hz, 2H), 8,30 – 8,25 (m, 1H), 8,23 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,96 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,79 – 5,64 (m, 1H), 5,24 – 5,13 (m, 1H), 5,06 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,31 – 3,19 (m, 2H), 3,18 – 3,06 (m, 2H), 2,16 – 2,06 (m, 2H), 1,93 – 1,81 (m, 2H).
330		484,4	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,83 (s, 1H), 9,04 – 8,93 (m, 2H), 8,82 (s, 1H), 8,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,95 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,80 – 5,62 (m, 1H), 5,06 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,01 – 4,88 (m, 2H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,69 – 2,60 (m, 2H), 2,27 – 2,17 (m, 5H), 1,95 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 1,69 (q, J = 9,2 Hz, 2H). Dos protones intercambiables no enumerados.
331		512,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,43 (s, 1H), 9,87 – 9,22 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,37 – 8,18 (m, 1H), 8,15 – 7,98 (m, 2H), 7,63 – 7,55 (m, 3H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,80 – 5,64 (m, 1H), 5,45 – 5,18 (m, 1H), 5,07 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,67 – 4,54 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,62 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,29 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,05 – 2,90 (m, 1H), 2,79 (dd, J = 25,3, 4,4 Hz, 3H), 2,20 – 1,86 (m, 2H), 1,82 – 1,49 (m, 2H).

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
332		512,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,44 (s, 1H), 9,85 – 9,25 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,38 – 8,19 (m, 1H), 8,18 – 7,99 (m, 2H), 7,67 – 7,51 (m, 3H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,77 – 5,65 (m, 1H), 5,45 – 5,17 (m, 1H), 5,07 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,69 – 4,53 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,62 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,44 – 3,25 (m, 2H), 3,07 – 2,90 (m, 1H), 2,84 – 2,72 (m, 3H), 2,21 – 1,86 (m, 2H), 1,82 – 1,48 (m, 2H).
333		475,54	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,24 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,93 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,60 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,00, 27,00 Hz, 2H), 5,75-5,67 (m, 1H), 4,93-5,04 (m, 3H), 4,62-4,61 (m, 2H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,17-1,97 (m, 5H), 1,96-1,93 (m, 2H), 1,89 (s, 2H), 1,72-1,67 (m, 2H)
334		461,51	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,25 (s, 1H), 8,89 (d, J = 3,60 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,60 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,00, 27,80 Hz, 2H), 5,75-5,68 (m, 1H), 4,91-5,07 (m, 3H), 4,62-4,61 (m, 2H), 2,99-2,94 (m, 2H), 2,63-2,57 (m, 2H), 1,95-1,91 (m, 4H), 1,56-1,49 (m, 2H)
335		509,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,88 (s, 1H), 9,55 (d, J = 33,2 Hz, 1H), 9,15 – 8,92 (m, 2H), 8,71 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,14 – 7,94 (m, 3H), 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,87 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,74 (dq, J = 16,6, 5,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,08 (dd, J = 10,3, 4,2 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,49 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,34 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 2,80 (dd, J = 11,4, 4,3 Hz, 3H), 2,29 – 1,72 (m, 4H).
336		471,4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,18 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 2,80 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,00 Hz, 1H),

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			6,40 (d, J = 3,20 Hz, 1H), 5,01-4,97 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,42-3,35 (m, 3H), 2,96-2,93 (m, 2H), 2,58-2,56 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,82 (s, 2H), 1,54-1,45 (m, 2H)
337		526,56	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ ,): δ 10,38 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,24 (br s, 1H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,74-5,68 (m, 1H), 5,16-5,15 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 0,80, 19,80 Hz, 1H), 5,01 (dd, J = 17,20, 41,00 Hz, 1H), 4,62-4,63 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,86-2,77 (m, 2H), 1,93-1,88 (m, 2H), 1,42 (t, J = 6,80 Hz, 1H), 1,24 (t, J = 11,20 Hz, 1H), 1,05 (s, 6H).
338		508,0	1H NMR: 1H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,4 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 3,96 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,14 (d, J = 35,0 Hz, 4H), 2,06 (s, 2H), 1,83 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
339		522,0	1H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,40 (s, 1H), 9,59 (d, J = 32,8 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,88 – 7,08 (m, 9H), 6,83 – 6,73 (m, 1H), 5,3-5,0 (m, 1H), 3,97 (dd, J = 6,9, 3,3 Hz, 2H), 3,38 (dd, J = 57,8, 11,6 Hz, 2H), 3,22 – 3,02 (m, 2H), 2,79 (dd, J = 12,2, 4,4 Hz, 3H), 2,22 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,02 (dt, J = 27,2, 14,2 Hz, 2H), 1,76 (q, J = 10,3 Hz, 1H), 1,00 (q, J = 6,8 Hz, 3H).
340		512,0	1H NMR: 1H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,28 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,97 (d, J = 20,2 Hz, 2H), 7,73 (s, 2H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33 – 7,19 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,97 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,15 (d, J = 35,2 Hz, 4H), 2,07 (s, 2H), 1,85 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

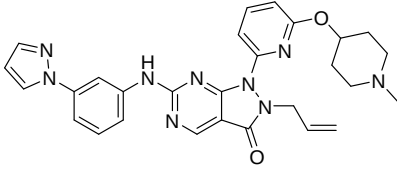
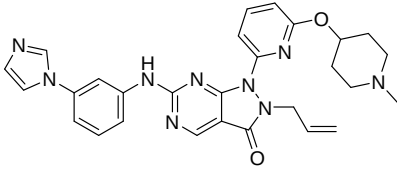
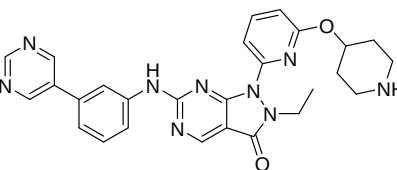
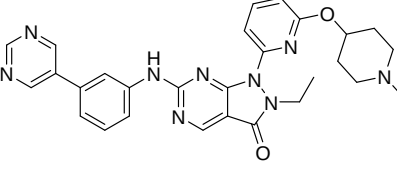
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
341		450,0	¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄) δ 8,92 – 8,72 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,13 – 7,78 (m, 2H), 7,66 – 7,52 (m, 1H), 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95 – 6,76 (m, 1H), 5,27 – 5,09 (m, 1H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,14 – 3,02 (m, 2H), 2,95 – 2,79 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,22 – 2,07 (m, 2H), 2,06 – 1,93 (m, 2H), 1,12 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
342		489,0	¹ H NMR (400 MHz, dmsol) δ 10,58 (s, 1H), 9,49 (d, J = 27,8 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,02 – 7,89 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 7,6, 3,0 Hz, 1H), 6,93 – 6,81 (m, 1H), 5,78 – 5,60 (m, 1H), 5,27 – 5,03 (m, 2H), 4,93 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,60 – 4,55 (m, 2H), 3,80 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 3,48 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,16 (q, J = 10,5 Hz, 2H), 2,80 (dd, J = 15,3, 4,5 Hz, 3H), 2,26 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,11 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 2,06 – 1,95 (m, 1H), 1,85 – 1,71 (m, 1H).
343		540,62	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,38 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,24 (br s, 1H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,76-5,69 (m, 1H), 5,08-4,94 (m, 3H), 4,63-4,62 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,97-1,87 (m, 5H), 1,63-1,59 (m, 1H), 1,39 (t, J = 11,60 Hz, 1H), 1,06 (s, 3H), 0,93 (s, 1H).
344		476,5	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,31 (br s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,18 (t, J = 8,80 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 3,20 Hz, 1H), 5,74-5,67 (m, 1H), 5,16-5,14 (m, 2H), 5,06 (dd, J = 0,80, 10,00 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 2,82-2,78 (m, 3H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,96-1,80 (m, 4H)

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
345		498,5	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,57 (br s, 1H), 10,33 (br s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,87 (br s, 1H), 7,89 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,72-5,68 (m, 1H), 4,95-5,05 (m, 3H), 4,93 (s, 2H), 4,93 (d, J = 0,80 Hz, 2H), 2,52 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,44 (d, J = Hz, 2H), 1,50 (d, J = 9,20 Hz, 2H).
346		526,5	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,38 (s, 1H), 8,88 (br s, 1H), 8,15 (br s, 1H), 7,90 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,56-7,54 (m, 3H), 6,80 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,69-5,73 (m, 1H), 5,06 (d, J = 1,20 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 4,40 Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,54 (d, J = 2,00 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,13 (s, 5H), 1,93 (d, J = 10,40 Hz, 2H), 1,65-1,68 (m, 2H).
347		512,53	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ ,): δ 10,34 (br s, 1H), 8,88 (br s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,90 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,50-7,54 (m, 3H), 6,79 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,75-5,68 (m, 1H), 5,07-5,05 (m, 3H), 4,60 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,93 (d, J = 4,00 Hz, 2H), 2,52 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,91 (d, J = 4,00 Hz, 2H), 1,48 (d, J = 3,60 Hz, 2H).
348		477,49	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,51 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,60 Hz, 1H), 7,76-7,73 (m, 3H), 7,28-7,24 (m, 2H), 5,74-5,65 (m, 1H), 5,08-4,97 (m, 3H), 4,76-4,74 (m, 2H), 2,68-2,66 (m, 2H), 2,21 (s, 5H), 2,01-1,99 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 2H).
349		554,58	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,36 (br s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,74-5,67 (m, 1H), 5,07-5,05 (m, 3H), 5,00-4,92 (m, 2H), 4,62-4,61 (m, 2H), 4,54-4,40 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,42 (t, J = 6,40 Hz, 1H), 2,51-2,51 (m, 2H), 2,11-2,06 (m, 2H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 2H),

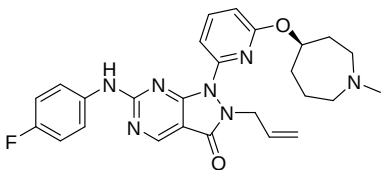
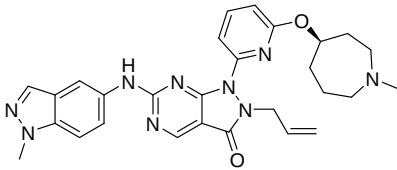
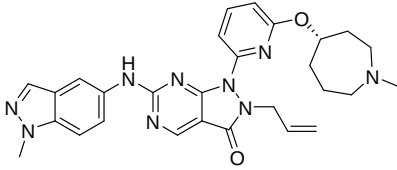
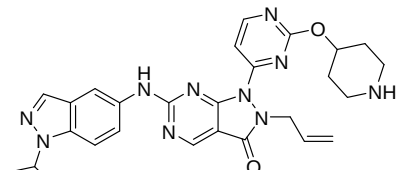
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
350		499,53	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,57 (br s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,65 (d, J = 6,00 Hz, 1H), 8,14-8,09 (m, 2H), 7,66 (br s, 3H), 5,65 (br s, 1H), 5,08-4,97 (m, 3H), 4,77-4,75 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,98 (s, 2H), 2,67-2,66 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,54 (s, 2H)
351		490,52	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,31 (br s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,95 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 9,20 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,72-5,67 (m, 1H), 5,18-5,07 (m, 1H), 5,04 (d, J = 1,20 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 0,80 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,20 Hz, 2H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,45-2,43 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,07-2,05 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 3H), 1,75-1,73 (m, 1H)
352		523,4	¹ H NMR: ¹ H NMR (400 MHz, cd3od) δ 8,85 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,57 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,8, 4,9 Hz, 2H), 7,48 – 7,30 (m, 3H), 6,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,32 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,98 (s, 2H), 1,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
353		485,51	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,22 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05-7,97 (m, 2H), 7,59 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 3,20 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 3,20 Hz, 1H), 5,12-5,09 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,17-3,15 (m, 2H), 2,97-2,94 (m, 2H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,80-1,74 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,20 Hz, 3H)
354		543,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,42 (s, 1H), 9,53 – 9,26 (m, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,84 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,71 (ddq, J = 16,3, 11,2, 5,8 Hz, 1H), 5,30 – 5,02 (m, 2H), 5,00 – 4,88 (m, 2H), 4,62

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			(s, 2H), 3,48 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,33 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,26 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,11 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,01 (t, J = 13,9 Hz, 1H), 1,78 (q, J = 11,7 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
355		512,53	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,56 (s, 1H) 10,33 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,80 Hz, 3H), 6,80 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,70-5,66 (m, 1H), 5,06 (d, J = 1,20 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 1,20 Hz, 2H), 4,59 (d, J = 5,60 Hz, 2H), 2,59-2,58 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,16-2,12 (m, 5H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,70-1,68 (m, 2H).
356		540,7	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ ,): δ 10,36 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,76-5,67 (m, 1H), 5,06 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 5,01-5,00 (m, 1H), 4,97 (dd, J = 16,80, 19,60 Hz, 1H), 4,63-4,62 (m, 2H), 4,20 (d, J = 7,20 Hz, 2H), 2,96-2,93 (m, 2H), 2,68-2,67 (m, 2H), 2,26-2,19 (m, 1H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,54-1,45 (m, 2H), 0,86 (d, J = 6,40 Hz, 6H).
357		512,57	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,89 (s, 1H), 8,25 (br s, 1H), 8,01-7,99 (m, 2H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 1H), 6,79-6,76 (m, 1H), 5,75-5,68 (m, 1H), 5,05-5,15 (m, 2H), 4,96-4,91 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,68-2,53 (m, 3H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,74-1,84 (m, 5H)
358		511,59	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,41 (br s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 1H), 6,77 (dd, J = 5,20, 8,20 Hz, 1H), 5,72-5,68 (m, 1H), 4,91-5,05 (m, 2H), 4,91-4,63 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,78-2,73 (m, 2H), 2,70-2,69 (m, 1H), 2,34-1,85 (m, 2H), 1,84-1,79 (m, 4H), 1,24 (m, 1H)

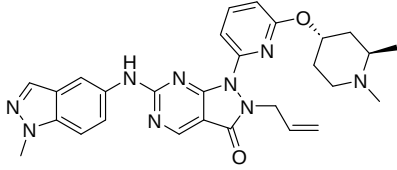
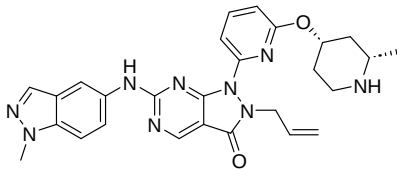
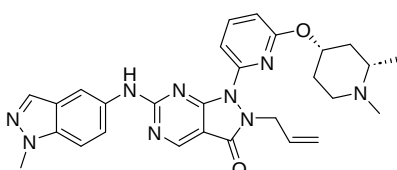
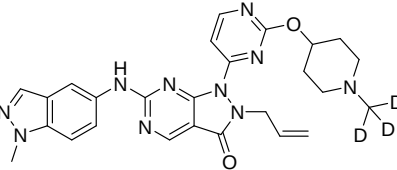
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
359		498,5	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,52 (br s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,77-5,68 (m, 1H), 5,05-4,91 (m, 3H), 4,60 (d, J = 5,60 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,68-2,67 (m, 2H), 1,93-1,91 (m, 3H), 1,54-1,52 (m, 2H)
360		485,51	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,20 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04-7,93 (m, 2H), 7,57 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 3H), 6,78 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 2,80 Hz, 1H), 4,96-4,95 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,18-2,14 (m, 5H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,69-1,67 (m, 2H)
361		No se hizo Cpd	
362		516,0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,49 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,92 (tt, J = 8,4, 4,0 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H, HSQC – CH ₂ 13C: 41,8 ppm), 4,03 (s, 3H), 2,63 – 2,54 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,92 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 1,67 (dtd, J = 12,5, 8,7, 3,6 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
363		510,0	¹ H NMR H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,52 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,49 (s, 2H), 8,41 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 – 7,37 (m, 3H), 6,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,71 (ddt, J = 16,3, 11,0, 5,8 Hz, 1H), 5,22 – 5,02 (m, 2H), 4,93 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 32,6 Hz, 4H), 2,15 – 1,72 (m, 4H).

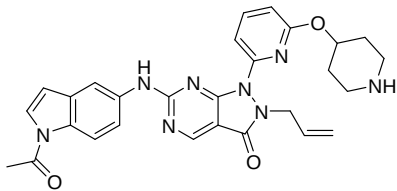
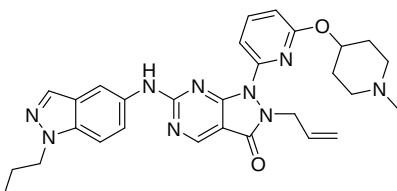
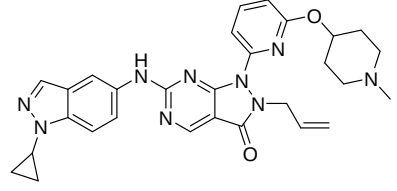
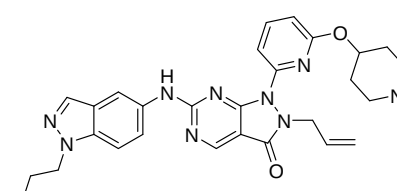
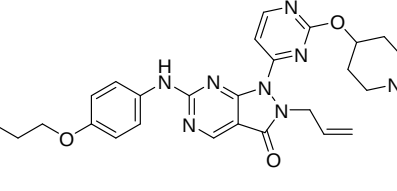
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
364		524,0	1H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,53 (s, 1H), 9,51 (d, J = 29,0 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 – 8,30 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 1H), 7,53 – 7,38 (m, 3H), 6,80 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,64 – 6,54 (m, 1H), 5,71 (ddt, J = 16,2, 10,7, 5,4 Hz, 1H), 5,31 – 5,01 (m, 2H), 4,94 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,33 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,16 (q, J = 11,5 Hz, 2H), 2,80 (dd, J = 10,1, 4,5 Hz, 3H), 2,24 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,15 – 1,95 (m, 2H), 1,77 (q, J = 10,3 Hz, 1H)
365		524,0	1H NMR: 1H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,67 (s, 1H), 9,74 (d, J = 42,9 Hz, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,81 – 7,50 (m, 3H), 7,49 – 7,35 (m, 2H), 6,79 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 5,70 (ddd, J = 16,4, 10,6, 5,3 Hz, 1H), 5,32 – 5,00 (m, 2H), 4,91 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,48 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,15 (s, 2H), 2,80 (d, J = 12,2 Hz, 3H), 2,23 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,06 (t, J = 17,4 Hz, 2H), 1,86 – 1,71 (m, 1H).
366		510,0	1H NMR: 1H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,47 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,06 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,22 (d, J = 22,5 Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,54 – 7,42 (m, 3H), 6,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 3,96 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,15 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 2,03 (s, 2H), 1,77 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
367		524,0	1H NMR: 1H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,48 (s, 1H), 9,54 (d, J = 28,0 Hz, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,06 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,76 – 7,55 (m, 2H), 7,55 – 7,41 (m, 3H), 6,82 – 6,73 (m, 1H), 3,97 (dd, J = 6,7, 3,3 Hz, 2H), 3,32 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,14 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 2,79 (dd, J = 14,1, 4,1 Hz, 3H), 2,22 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,03 (dt, J = 26,8, 14,1 Hz, 2H), 1,76 (q, J = 10,3 Hz, 1H), 1,00 (q, J = 6,8 Hz, 3H).

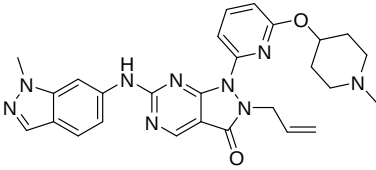
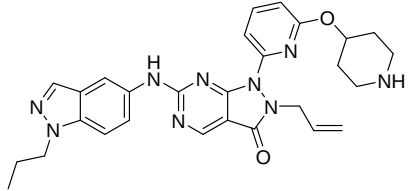
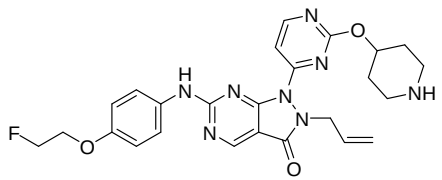
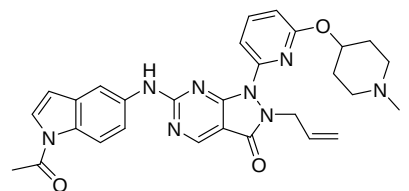
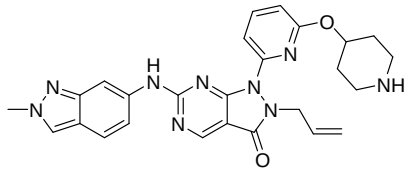
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
368		535,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,46 (s, 1H), 9,56 (d, J = 30,4 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,91 (dt, J = 26,5, 7,7 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 6,77 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,71 (ddt, J = 16,2, 10,8, 5,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,07 (dd, J = 9,8, 4,6 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,47 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,32 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,25 – 3,03 (m, 2H), 2,80 (dd, J = 10,5, 4,6 Hz, 3H), 2,24 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,04 (dt, J = 27,9, 14,5 Hz, 2H), 1,77 (q, J = 10,4 Hz, 1H)
369		591,0	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,25 (s, 1H), 9,50 (d, J = 28,8 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,82 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,70 (ddq, J = 16,3, 11,3, 5,7 Hz, 1H), 5,30 – 5,00 (m, 2H), 4,93 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,73 (s, 4H), 3,49 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,19 - 3,14 (m, 6H), 2,81 (dd, J = 11,2, 4,5 Hz, 3H), 2,26 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,06 (dt, J = 27,5, 14,4 Hz, 2H), 1,79 (q, J = 10,2 Hz, 1H).
370		538,0	¹ H NMR : ¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 10,45 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 19,5, 8,2 Hz, 3H), 6,84 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,71 (ddd, J = 16,5, 10,6, 5,5 Hz, 1H), 5,31 – 5,00 (m, 2H), 4,93 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,16 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 2,81 (dd, J = 12,4, 4,5 Hz, 3H), 2,26 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,16 – 1,94 (m, 2H), 1,89 – 1,69 (m, 1H).
371		599,3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,42 (br s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,67 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 7,73-7,63 (m, 3H), 7,11 (d, J = 7,60 Hz, 2H), 5,73-5,66 (m, 1H), 5,08-5,01 (m, 3H), 4,80-4,73 (m, 4H), 4,56-4,53 (m, 2H), 4,46-4,42 (m, 2H), 3,46-

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			3,41 (m, 1H), 2,68-2,51 (m, 2H), 2,19-2,09 (m, 4H), 1,75 (d, J = 8,80 Hz, 2H)
372		490,49	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,32 (br s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,95 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,39 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,80 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,74-5,67 (m, 1H), 5,19-5,15 (m, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,95-4,91 (m, 1H), 4,61 (d, J = 5,20 Hz, 2H), 2,56-2,51 (m, 2H), 2,45-2,44 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,05-1,82 (m, 2H), 1,76-1,71 (m, 4H), 1,58-1,55 (m, 1H)
373		524,55	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,41 (br s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,00 (d, J = 11,60 Hz, 2H), 7,61 (t, J = 8,80 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,76-5,67 (m, 1H), 5,18-5,18 (m, 1H), 5,06 (d, J = 10,40 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 17,20 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,45-2,34 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,06-1,85 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 3H), 1,57-1,56 (m, 1H)
374		526,56	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,38 (br s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (d, J = 11,60 Hz, 2H), 7,61 (t, J = 8,80 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,75-5,68 (m, 1H), 5,17-5,16 (m, 1H), 5,07-5,05 (m, 1H), 4,95-4,91 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,24-2,09 (m, 2H), 2,01-1,81 (m, 3H), 1,77-1,71 (m, 1H)
375		527,5	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,54 (br s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,60 Hz, 1H), 8,11 (br s, 2H), 7,74-7,69 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 5,74-5,67 (m, 1H), 5,08-4,97 (m, 4H), 4,76 (br s, 2H), 2,98 (d, J = 3,60 Hz, 2H), 2,68-2,59 (m, 2H), 1,99-1,97 (m, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,57-1,44 (m, 8H)

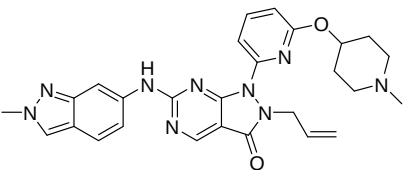
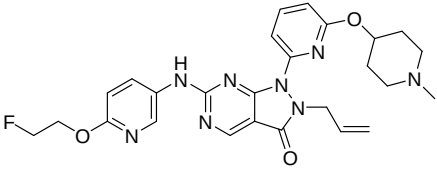
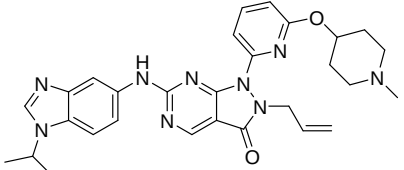
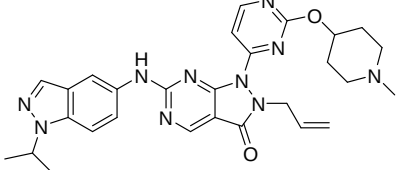
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
376		524,5	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,4 (br s, 1H), δ 8,89 (s, 1H), 8,24 (br s, 1H), 7,98 (t, J = 8,40 Hz, 2H), 7,64 (t, J = 10,40 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,79-5,60 (m, 1H), 5,08-5,01 (m, 3H), 4,62 (br s, 2H), 3,75-3,73 (m, 1H), 2,99-2,95 (m, 2H), 2,68-2,62 (m, 2H), 1,95-1,91 (m, 4H), 1,56-1,53 (m, 2H), 1,13-1,10 (m, 4H).
377		520,5	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ ,): δ 10,21 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,97 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,60-5,30 (m, 1H), 5,06 (dd, J = 3,60, 11,00 Hz, 2H), 4,94 (dd, J = 0,80, 17,20 Hz, 1H), 4,70-4,55 (m, 4H), 4,06 (t, J = 6,40 Hz, 2H), 3,07-3,02 (m, 3H), 2,76 (t, J = 9,60 Hz, 2H), 2,14-1,98 (m, 4H), 1,65-1,62 (m, 2H).
378		532,3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,88 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,60-5,30 (m, 1H), 5,08-4,95 (m, 3H), 4,68 (t, J = 6,00 Hz, 1H), 4,60-4,55 (m, 3H), 4,09 (t, J = 6,40 Hz, 2H), 2,64-2,61 (m, 2H), 2,51-2,20 (m, 6H), 2,18-2,15 (m, 1H), 2,09-1,94 (m, 2H), 1,73-1,70 (m, 2H).
379		526,3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,35 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 2H), 7,60-7,58 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,74-5,68 (m, 1H), 5,13-5,11 (m, 1H), 5,06 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 17,20 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 4,00 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,36-2,32 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,84-1,76 (m, 11H), 1,57-1,51 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,00 Hz, 3H), (3 sal de ácido acético).

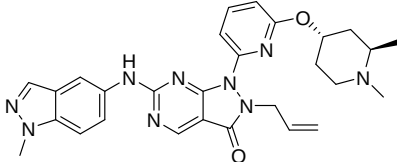
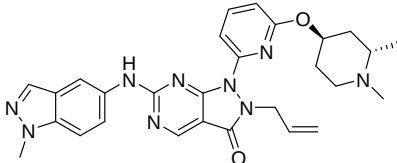
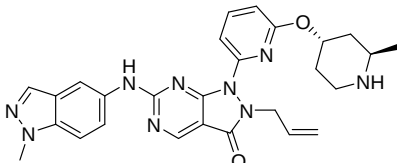
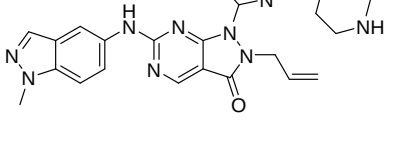
Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
380		524,58	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,06 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,17-8,15 (m, 1H), 7,96-7,91 (m, 2H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 1,60, 9,00 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,76-5,72 (m, 1H), 5,08 (dd, J = 1,20, 10,20 Hz, 2H), 5,02 (d, J = 1,20 Hz, 2H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,61 (d, J = 6,00 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,85-2,82 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,15-2,12 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 3H), 1,70-1,64 (m, 1H), 1,36-1,27 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,00 Hz, 3H).
381		510,52	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ ,): δ 10,39 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,27-8,24 (m, 2H), 8,01-7,98 (m, 2H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,50 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,76-5,70 (m, 1H), 5,08-4,93 (m, 3H), 4,62 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,49-1,46 (m, 1H), 1,26-1,23 (m, 1H), 1,07 (d, J = 6,40 Hz, 3H).
382		524,58	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,37 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,76-5,69 (m, 1H), 5,07 (d, J = 10,40 Hz, 1H), 4,98-4,85 (m, 2H), 4,62 (d, J = 4,40 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,85-2,84 (m, 1H), 2,14-2,11 (m, 4H), 2,09-2,00 (m, 3H), 1,61-1,57 (m, 1H), 1,37-1,24 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6,00 Hz, 3H).
383		516,3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,57 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 5,74-5,67 (m, 1H), 5,07 (d, 1H), 5,01-4,97 (m, 2H), 4,76 (d, 2H), 4,06 (s, 1H), 2,68-2,63 (m, 2H), 2,18 (t, 2H), 2,01-1,99 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H).

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
384		525,2	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10,37 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,95 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 3,60 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 1,60, 9,20 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 3,60 Hz, 1H), 5,74-5,67 (m, 1H), 5,08-4,92 (m, 3H), 4,62 (d, J = 5,60 Hz, 2H), 3,00-2,97 (m, 2H), 2,68-2,65 (m, 5H), 1,96-1,91 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 2H).
385		540,3	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10,35 (s, 1H), 0,84 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,65-7,58 (m, 3H), 7,49 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,76-5,67 (m, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,95 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,35 (t, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,15 (m, 5H), 1,94 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,71-1,66 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).
386		538,2	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10,37 (br s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,24 (br s, 1H), 7,98 (t, J = 9,20 Hz, 2H), 7,65 (s, 2H), 7,48 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,75-5,69 (m, 1H), 5,06 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 4,96-4,92 (m, 2H), 4,61 (br s, 2H), 3,75-3,72 (m, 1H), 2,68-2,51 (m, 2H), 2,17-2,14 (m, 5H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,11-1,10 (m, 4H).
387		558,5	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10,37 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,49 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,76-5,69 (m, 1H), 5,06 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 4,96-4,92 (m, 2H), 4,62 (d, J = 4,40 Hz, 2H), 4,50-4,47 (m, 3H), 4,37 (t, J = 5,60 Hz, 1H), 2,68-2,59 (m, 2H), 2,34-2,19 (m, 7H), 1,95-1,93 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H).
388		519,2	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10,41 (br s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,66 (d, J = 5,60 Hz, 1H), 7,71-7,62 (m, 3H), 7,04 (d, J = 6,80 Hz, 2H), 5,73-5,66 (m, 1H), 5,08-4,97 (m, 3H), 4,83-4,69 (m, 4H), 4,30-4,22 (m, 2H), 2,68-2,63 (m, 2H), 2,34-

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			2,33 (m, 5H), 2,19-2,01 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H)
389		512,2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,52 (br s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,20-8,16 (m, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,76-5,68 (m, 1H), 5,07 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 4,96-4,92 (m, 2H), 4,59 (d, J = 5,60 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,68-2,62 (m, 2H), 2,19 (s, 5H), 1,92-1,71 (m, 2H), 1,69-1,67 (m, 2H)
390		526,3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,3 (1H, s), 8,83 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,71 (m, 1H), 5,08-7,92 (m, 3H), 4,63 (m, 2H), 4,35 (t, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).
391		519,2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,41 (br s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,66 (d, J = 5,60 Hz, 1H), 7,71-7,62 (m, 3H), 7,04 (d, J = 6,80 Hz, 2H), 5,73-5,66 (m, 1H), 5,08-4,97 (m, 3H), 4,83-4,69 (m, 4H), 4,30-4,22 (m, 2H), 2,68-2,63 (m, 2H), 2,34-2,33 (m, 5H), 2,19-2,01 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H)
392		539,3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,37 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,94 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 3,60 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 3,60 Hz, 1H), 5,74-5,67 (m, 1H), 5,08-5,05 (m, 1H), 4,96-4,92 (m, 2H), 4,62-4,61 (m, 2H), 2,65-2,60 (m, 5H), 2,17-2,14 (m, 5H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,69-1,67 (m, 2H).
393		498,2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ ,): δ 10,52 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,66 (dd, J = 0,40, 8,80 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 1,60, 8,80 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 5,76-5,69 (m,

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			1H), 5,08-5,02 (m, 2H), 4,94 (dd, J = 1,20, 17,00 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 6,00 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,03-2,99 (m, 2H), 2,71-2,67 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,61-1,58 (m, 2H).
394		554,30	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,35 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,73-5,67 (m, 1H), 5,06 (dd, J = 0,80, 10,40 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 4,40, 8,20 Hz, 1H), 4,93-4,92 (m, 1H), 4,63-4,62 (m, 2H), 4,20 (d, J = 7,20 Hz, 2H), 2,68-2,61 (m, 2H), 2,26-2,19 (m, 6H), 1,96-1,94 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H), 0,86 (d, J = 6,80 Hz, 6H).
395		540,6	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,29 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,35 (d, J = 16,40 Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,59 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,77-5,67 (m, 1H), 5,08-4,93 (m, 3H), 4,63 (d, J = 4,40 Hz, 2H), 3,05-2,99 (m, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H), 1,98-1,96 (m, 2H), 1,69 (s, 9H), 1,62-1,61 (m, 2H).
396		554,48	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,29 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,58 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 6,79 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,74-5,69 (m, 1H), 5,06 (dd, J = 0,80, 10,20 Hz, 1H), 4,97-4,92 (m, 2H), 4,62 (d, J = 4,40 Hz, 2H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,17-2,14 (m, 5H), 1,95-1,93 (m, 2H), 1,70-1,68 (m, 11H).
397		544,5	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ ,): δ 10,39 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,49 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,73-5,69 (m, 1H), 5,06 (dd, J = 1,20, 10,20 Hz, 1H), 4,98-4,92 (m, 2H), 4,63 (d, J = 4,40 Hz, 2H), 4,52-4,49 (m, 3H), 4,37 (t, J = 5,60 Hz, 1H), 2,97-2,92 (m, 2H), 2,58-2,55 (m, 2H),

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			2,26-2,16 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,51-1,48 (m, 2H).
398		512,3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,51 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,76-5,69 (m, 1H), 5,07 (dd, J = 1,20, 10,40 Hz, 1H), 4,96-4,91 (m, 2H), 4,59 (d, J = 6,00 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,60-2,51 (m, 2H), 2,20-2,12 (m, 5H), 1,94-1,92 (m, 2H), 1,71-1,62 (m, 2H).
399		521,2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,27 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,38-7,37 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,74-5,67 (m, 1H), 5,06 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 4,95-4,91 (m, 2H), 4,82-4,80 (m, 1H), 4,75 (d, J = 40,00 Hz, 1H), 4,69-4,58 (m, 2H), 4,53-4,51 (m, 1H), 4,45-4,43 (m, 1H), 2,61-2,59 (m, 2H), 2,17-2,14 (m, 5H), 1,96-1,93 (m, 2H), 1,70-1,66 (m, 2H).
400		540,2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,33 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,60, 18,00 Hz, 3H), 6,80 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,75-5,67 (m, 1H), 5,01 (dd, J = 1,20, 37,00 Hz, 1H), 4,94 (dd, J = 1,60, 8,00 Hz, 2H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,70-4,62 (m, 2H), 2,53-2,52 (m, 2H), 2,17 (s, 5H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,69 (s, 2H), 1,54 (d, J = 6,80 Hz, 6H).
401		541,3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,57 (br s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,66 (d, J = 5,60 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 13,20 Hz, 2H), 7,74-7,62 (m, 3H), 5,75-5,65 (m, 1H), 5,08-4,97 (m, 4H), 4,76-4,75 (m, 2H), 2,68-2,63 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 5H), 1,99 (s, 2H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,51-1,45 (m, 6H)

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
402		526,3	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,05 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,17 (d, J = 1,20 Hz, 1H), 7,96-7,92 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 1,60, 9,00 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,20 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,74-5,70 (m, 1H), 5,19 (t, J = 3,60 Hz, 1H), 5,07 (dd, J = 1,20, 10,40 Hz, 1H), 4,98 (dd, J = 1,20, 17,20 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,60 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,41-2,33 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,82-1,78 (m, 9H), 1,60-1,56 (m, 1H), 0,98 (d, J = 6,40 Hz, 3H), (sal de ácido acético).
403		526,3	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,35 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 2H), 7,60-7,58 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,74-5,68 (m, 1H), 5,13-5,11 (m, 1H), 5,06 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 17,20 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 4,00 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,36-2,32 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,84-1,76 (m, 11H), 1,57-1,51 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,00 Hz, 3H), (Sal de ácido acético).
404		512,3	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,42 (s, 1H), 9,36-9,34 (m, 1H), 9,00-8,97 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,25-8,24 (m, 1H), 8,07-8,03 (m, 2H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,53 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,74-5,68 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 5,06 (dd, J = 1,20, 10,40 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 1,20, 17,20 Hz, 1H), 4,64-4,63 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,49-3,39 (m, 2H), 3,17-3,16 (m, 1H), 3,10-2,99 (m, 1H), 2,09-2,04 (m, 3H), 1,88-1,85 (m, 1H), 1,25 (d, J = 8,00 Hz, 2H). (Sal de HCl).
405		512,3	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,52 (br s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,24-8,16 (m, 1H), 8,07-8,03 (m, 2H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,53 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 40,00 Hz, 1H), 5,74-5,66 (m, 1H), 5,34-5,34 (m, 1H), 5,06 (dd, J = 1,20, 10,40 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 1,20, 17,20 Hz, 1H), 4,63-4,62 (m, 2H),

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			4,03 (s, 3H), 3,40-3,39 (m, 2H), 3,17-3,16 (m, 1H), 3,11-3,03 (m, 1H), 2,09-2,04 (m, 3H), 1,42-1,31 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,40 Hz, 3H), (sal de HCl).
406		541,3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , a 80 oC): δ 10,19 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,78-5,71 (m, 1H), 5,20-5,17 (m, 1H), 5,07-4,95 (m, 3H), 4,60 (d, J = 6,00 Hz, 2H), 2,64-2,58 (m, 2H), 2,22-2,16 (m, 5H), 1,97-1,92 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 2H), 1,54 (d, J = 6,80 Hz, 6H).
407		527,3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , a 80 oC): δ 10,18 (s, 1H), 8,86(s, 1H), 8,72 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (t, J = 7,60 Hz, H), 7,42 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,78-5,71 (m, 1H), 5,17 (dd, J = 6,80, 13,20 Hz, 1H), 5,07-4,97 (m, 3H), 4,60 (d, J = 6,00 Hz, 2H), 3,03-2,98 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 8H).
408		527,2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ ,): δ 10,50 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,96 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 2,00, 9,00 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,77-5,70 (m, 1H), 5,21-5,16 (m, 1H), 5,09-5,06 (m, 2H), 4,98 (dd, J = 16,00, 22,60 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,60 Hz, 2H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H), 2,00-1,99 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 8H)
409		541,2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,52 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,57-8,56 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,88 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 6,85 (t, J = 8,80 Hz, 1H), 5,76-5,68 (m, 1H), 5,20 (q, J = 6,80 Hz, 2H), 5,16-5,06 (m, 1H), 4,95 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 4,80 Hz, 2H), 3,08-3,05

Comp.	Estructura	LCMS	¹ HNMR
			(m, 2H), 2,79 (t, J = 9,60 Hz, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,17-2,14 (m, 2H), 2,02-2,00 (m, 2H), 1,70-1,63 (m, 8H).

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

4. Usos, formulación y administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

[0112] De acuerdo con otra modalidad, la descripción proporciona una composición que comprende un compuesto de la presente descripción, o un derivado farmacéuticamente aceptable de este, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de la presente descripción es una cantidad tal que sea eficaz para inhibir de forma mensurable Wee1A, o un mutante de este, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas modalidades, una composición de la presente descripción se formula para la administración a un paciente que necesita esa composición. En algunas modalidades, una composición de la presente descripción se formula para la administración oral a un paciente.

[0113] El término "paciente", tal como se usa en la presente, significa un animal, preferentemente un mamífero y, más preferentemente, un ser humano.

[0114] El término "portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" hace referencia a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el cual se formula. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones de la presente descripción incluyen, entre otros, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias amortiguadoras, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógenofosfato de disodio, hidrógenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

[0115] Un "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado no tóxico de un compuesto de la presente descripción que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de la presente descripción o un metabolito activo o residuo de este.

[0116] Las composiciones de la presente descripción pueden administrarse de forma oral, parenteral, mediante inhalación de atomización, de forma tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. El término "parenteral", tal como se utiliza en la presente, incluye

técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasínovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente descripción pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica mediante el uso de agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente aceptable para la vía parenteral y no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean de manera convencional aceites estériles y no volátiles como solvente o medio de suspensión.

[0117] A estos efectos, puede usarse cualquier aceite no volátil insípido, inclusive mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales aceptables desde un punto de vista farmacéutico, como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas suspensiones o soluciones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, lo cual incluye emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos usados comúnmente, tales como los Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables, también pueden usarse a efectos de la formulación.

[0118] En algunas modalidades, los compuestos o composiciones descritos en la presente se administran por vía oral. Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente descripción pueden administrarse en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluyendo, a modo no taxativo, cápsulas, comprimidos y suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los portadores usados comúnmente incluyen la lactosa y el almidón de maíz. Típicamente también se añaden agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen la lactosa y el almidón de maíz seco. Cuando se necesitan suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir determinados agentes endulzantes, saborizantes o colorantes.

[0119] De manera alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente descripción pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mediante la mezcla del agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a

temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal, y por lo tanto se disuelva en el recto para liberar el fármaco. Esos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

[0120] Asimismo, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente descripción pueden administrarse en forma tópica, especialmente cuando el objetivo de tratamiento incluye áreas u órganos a los que se accede fácilmente mediante aplicación tópica, lo que incluye enfermedades oculares, cutáneas o del tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

[0121] La aplicación tópica en el tracto intestinal inferior puede realizarse en una formulación de supositorio rectal (ver lo que antecede) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches tópicos-transdérmicos.

[0122] Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en un ungüento adecuado que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de la presente descripción incluyen, entre otros, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, de modo no taxativo, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

[0123] Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica con pH ajustado o, preferentemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, con o sin un conservante como cloruro de benzalconio. De manera alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en un ungüento tal como vaselina.

[0124] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente descripción también se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Esas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas muy conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, mediante el uso de alcohol bencílico u otros conservantes, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes de solubilización o dispersión convencionales adecuados.

[0125] Más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta descripción se formulan para administración oral.

[0126] La cantidad de los compuestos de la presente descripción que se puede combinar con los materiales portadores para producir una composición en una forma farmacéutica individual

dependerá del hospedador tratado, del modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de modo que se pueda administrar una dosis de inhibidor de entre 0.001 y 100 mg/kg de peso corporal/día a un paciente que recibe estas composiciones.

- 5 **[0127]** También se debería entender que una dosificación y una pauta de tratamiento específicas para cualquier paciente particular dependerán de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y el criterio del médico tratante, y la gravedad de la enfermedad particular que se trate. La cantidad de un compuesto
10 de la presente descripción en la composición dependerá también del compuesto particular de la composición.

Usos de los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables

- 15 **[0128]** Los compuestos y las composiciones que se describen en la presente son útiles en términos generales para la inhibición de la actividad de proteínas cinasa de una o más enzimas.

[0129] Los ejemplos de cinasas que son inhibidas por los compuestos y composiciones descritos en la presente y contra los cuales los métodos descritos en la presente son útiles incluyen la cinasa Wee1A, o tanto la cinasa Wee1A como la cinasa Myt1.

- 20 **[0130]** La actividad de un compuesto utilizado en esta descripción como inhibidor de la cinasa Wee1A o la cinasa Myt1, o un mutante de cualquiera de las anteriores, se puede analizar *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de fosforilación y/o las consecuencias funcionales posteriores, o la actividad de ATPasa de la cinasa Wee1A activada, la cinasa Myt1 activada, o un mutante de cualquiera de las anteriores. Los ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor de unirse a la cinasa Wee1A.

- 25 **[0131]** La inhibición de la vía de respuesta al daño del ADN (DDR) en el tratamiento del cáncer ha ganado recientemente interés y se han desarrollado diferentes inhibidores de DDR. Entre ellos, los más prometedores se dirigen a la familia de cinasas Wee1, que tiene un papel crucial sobre la regulación del ciclo celular y en la identificación y reparación de daños en el ADN tanto en células no malignas como cancerosas.

30

Familia de cinasas Wee1

- [0132]** La familia de cinasas Wee1 consiste en tres cinasas de serina/treonina que comparten estructuras moleculares conservadas y están codificadas por los siguientes genes: *WEE1* (alternativamente, cinasa de punto de control G2 *WEE1* o cinasa Wee1A), *PKMYT1*
35 (alternativamente cinasa MYT1 o cinasa inhibidora de cdc2 específica de tirosina y treonina asociada a la membrana) y *WEE2* (alternativamente cinasa inhibidora de la meiosis de ovocitos *WEE2* o

cinasa Wee1B). En las células somáticas eucariotas, la cinasa Wee1A y la cinasa Myt1 desempeñan un papel clave en la regulación del ciclo celular, en particular, en la entrada en mitosis (Schmidt M, Rohe A, Platzer C, et al. Regulation of G2/M transition by inhibition of Wee1 and PMyt1 Kinases. *Molecules*. 2017;22:2045). Su papel como reguladores es crucial durante la progresión normal del ciclo celular y en respuesta al daño del ADN como parte de las vías de respuesta al daño del ADN (DDR). De manera similar, la cinasa Wee1B regula la progresión del ciclo celular y, en particular, la meiosis (Solc P, Schultz RM, Motlik J. Prophase I arrest and progression to metaphase I in mouse oocytes: Comparison of resumption of meiosis and recovery from G2-arrest in somatic cells. *Mol Hum Reprod*. 2010;16:654-64).

Cinasa Wee1B

[0133] La expresión de la cinasa Wee1B es específica de las células germinales e inhibe la meiosis al fosforilar Tyr15 del complejo de CDK1-ciclina B (JY Zhu et al., J Med Chem. 2017; 60 (18), 7863-7875). Los esfuerzos de descubrimiento de fármacos anteriores y actuales no se han centrado en la cinasa Wee1B debido a su papel caracterizado en la meiosis. La cinasa Wee1B desempeña un papel regulador doble en la meiosis de los ovocitos al prevenir el reinicio prematuro antes de la ovulación y permitir la salida de la metafase II en la fertilización (Nakanishi M, Ando H, Watanabe N, et al. Identification and characterization of human Wee1B, a new member of the Wee1 family of Cdk-inhibitory kinases. *Genes Cells*. 2000;5(10):839-47). A pesar de la identificación de mutaciones somáticas *WEE2* (1,9 % de los casos) y alteraciones del número de copias (CN) (22,5 % de los pacientes con pérdida de CN y 22,5 % con ganancia de CN) en varios tipos de cáncer (<https://portal.gdc.cancer.gov>), aún no se han vinculado funcionalmente con el desarrollo tumoral.

Cinasa Myt1

[0134] La cinasa Myt1 es una proteína cinasa multifuncional localizada en el complejo de ER-Golgi que se sabe que desempeña un papel regulador en el ciclo celular al inhibir la mitosis mediada por Cdk1/ciclina B1 (JY Zhu et al., J Med Chem. 2017; 60 (18), 7863-7875). Como se mencionó anteriormente y a lo largo de la descripción, la cinasa Myt1 inhibe la actividad de Cdk1/ciclina B1 a través de la fosforilación de Tyr15 y Thr14 de Cdk1 y el secuestro de Cdk1 del núcleo. Además, se ha vinculado la cinasa Myt1 con la orquestación del reensamblaje del complejo ER-Golgi durante la salida mitótica.

Cinasa Wee1A

[0135] La cinasa Wee1A regula la entrada a la mitosis en la transición G2/M de la fase S mediante la fosforilación de Tyr15 de Cdk1 para inactivar el complejo de Cdk1/ciclina B. Las células con actividad del punto de control G1 perturbada (por ejemplo, células cancerosas) dependen de la

cinasa Wee1A para inhibir Cdk1 y permitir un arresto de G2/M para la reparación del ADN. Si se altera la actividad de la cinasa Wee1A, una célula perturbada puede entrar en mitosis prematuramente sin tener la oportunidad de replicar completamente todo el contenido de ADN o reparar posibles lesiones de ADN que pudieran haber ocurrido durante la fase S. Esta caracterización del papel de la cinasa Wee1A en el ciclo celular la ha convertido en un objetivo atractivo para las terapias contra el cáncer, especialmente en combinación con agentes que dañan el ADN (JY Zhu et al., J Med Chem. 2017; 60 (18), 7863-7875).

[0136] Tal como se usan en la presente, los términos “tratamiento” y “tratar” se refieren a revertir, aliviar, retrasar la aparición o inhibir el avance de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas de este, según se describe en la presente. En algunas modalidades, el tratamiento puede administrarse después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras modalidades, el tratamiento se puede administrar en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuar después de que los síntomas hayan desaparecido, por ejemplo, para prevenir o retrasar su recurrencia.

[0137] Los compuestos proporcionados son inhibidores de cinasa Wee1A y, por lo tanto, son útiles para tratar uno o más trastornos asociados con la actividad de cinasa Wee1A. Por lo tanto, en determinadas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno mediado por la cinasa Wee1A que comprende la etapa de administrarle a un paciente que lo necesite un compuesto de la presente descripción o una composición farmacéuticamente aceptable de este.

[0138] Algunos de los compuestos proporcionados también demuestran una potente actividad inhibidora contra la cinasa Myt1 y, por lo tanto, son inhibidores duales útiles para tratar uno o más trastornos asociados con la actividad de la cinasa Wee1A y la cinasa Myt1. Por lo tanto, en determinadas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno mediado por la cinasa Wee1A/cinasa Myt1 que comprende la etapa de administrarle a un paciente que lo necesite un compuesto de la presente descripción que sea un inhibidor dual, o una composición farmacéuticamente aceptable de este.

[0139] Tal como se usa en la presente, los términos trastorno o afección “mediados por cinasa Wee1A” significan cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que la cinasa Wee1A, o un mutante de esta, desempeña un papel. Por consiguiente, otra modalidad de la presente descripción se refiere al tratamiento o la disminución de la gravedad de una o más enfermedades en las cuales se sabe que la cinasa Wee1A, o un mutante de esta, cumple una función. Específicamente, la presente descripción se refiere a un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o afección seleccionada de un trastorno proliferativo, donde dicho método comprende administrarle a un paciente que lo necesite un compuesto o composición de acuerdo con

la presente descripción.

[0140] Tal como se usa en la presente, los términos trastorno o afección “mediados por cinasa Wee1A/cinasa Myt1” significan cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que tanto la cinasa Wee1A y la cinasa Myt1, o un mutante de cualquiera de las anteriores, desempeñan un papel. Por consiguiente, otra modalidad de la presente descripción se refiere al tratamiento o la disminución de la gravedad de una o más enfermedades en las cuales se sabe que tanto la cinasa Wee1A como la cinasa Myt1, o un mutante de cualquiera de las anteriores, cumple una función. Específicamente, la presente descripción se refiere a un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o afección seleccionada de un trastorno proliferativo, donde dicho método comprende administrarle a un paciente que lo necesite un compuesto o composición de acuerdo con la presente descripción.

[0141] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para inhibir la actividad de la cinasa Wee1A en un sujeto, que comprende la etapa de administrarle al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable, de la presente descripción.

[0142] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para inhibir tanto la actividad de la cinasa Wee1A como la de la cinasa Myt1 en un sujeto, que comprende la etapa de administrarle al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente descripción que es un inhibidor dual, o una composición farmacéuticamente aceptable.

[0143] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar o disminuir la gravedad de uno o más trastornos seleccionados de un cáncer, que comprende la etapa de administrarle al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable, de la presente descripción. En algunas modalidades, el cáncer está asociado a un tumor sólido.

[0144] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar a un sujeto que padece cáncer u otro trastorno del crecimiento celular caracterizado por una actividad anómala de la cinasa Wee1A, que comprende la etapa de administrarle al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable, de la presente descripción. En algunas modalidades, la actividad anómala de la cinasa Wee1A incluye una actividad elevada, sobreexpresión o actividad indeseable en comparación con un estado sin enfermedad. En algunas de estas modalidades, la actividad anómala de la cinasa Wee1A puede incluir actividad de p53 alterada, actividad de Cdk1, actividad de Cdk2, estrés de replicación, mitosis alterada y daño del ADN. En algunas modalidades, el sujeto padece un cáncer asociado con la inactivación de p53.

[0145] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar a un sujeto que padece cáncer u otro trastorno del crecimiento celular caracterizado tanto por una actividad anómala de la cinasa Wee1A como actividad anómala de cinasa Myt1, que comprende la

etapa de administrarle al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente descripción que sea un inhibidor dual, o una composición farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la actividad anómala de la cinasa Wee1A y la actividad anómala de la cinasa Myt1 incluye una actividad elevada, sobreexpresión o actividad indeseable en comparación con un estado sin enfermedad. En algunas de estas modalidades, la actividad anómala de la cinasa Wee1A y la actividad anómala de la cinasa Myt1 pueden incluir actividad de Cdk1 alterada, estrés de replicación, mitosis alterada y daño del ADN. En algunas modalidades, el sujeto a tratar ha sido tratado previamente con un inhibidor de la cinasa Wee1A mono-específico o un inhibidor de la cinasa Myt1 (ninguno de los cuales es un inhibidor dual) y ha desarrollado resistencia o es refractario a dicho tratamiento. Por ejemplo, un sujeto podría ser resistente o refractario al inhibidor de la cinasa Myt1 RP-6306, o a los inhibidores de la cinasa Wee1A AZD1775, Debio0123 o ZnC₃.

[0146] En algunas modalidades, el cáncer a ser tratado mediante un compuesto descrito en la presente se selecciona de un cáncer cerebral, un cáncer cervicocerebral, un cáncer cardíaco, un cáncer gastrointestinal, un cáncer de esófago, un cáncer de tiroides, un cáncer microcítico, un cáncer no microcítico, un cáncer de mama, un cáncer de pulmón, un cáncer de estómago, un cáncer de vesícula biliar/conducto biliar, un cáncer de hígado, un cáncer de páncreas, un cáncer de colon, un cáncer rectal, un cáncer de ovario, un coriocarcinoma, un cáncer de cuerpo del útero, un cáncer uterocervical, un cáncer de pelvis renal/uréter, un cáncer de vejiga, un cáncer de próstata, un cáncer de pene, un cáncer testicular, un cáncer fetal, cáncer de Wilms, un cáncer de piel, melanoma maligno, un neuroblastoma, un osteosarcoma, un tumor de Ewing, un sarcoma de partes blandas, una leucemia aguda, una leucemia linfática crónica, una leucemia mielocítica crónica, policitemia vera, un linfoma maligno, mieloma múltiple, un linfoma de Hodgkin y un linfoma no Hodgkin. En algunas modalidades, el sujeto padece un cáncer seleccionado de un carcinoma seroso uterino y un cáncer renal.

[0147] En algunas modalidades, el cáncer de mama se selecciona entre carcinoma ductal in situ (DCIS), carcinoma ductal invasivo (IDC), carcinoma lobulillar in situ (LCIS), cáncer lobulillar invasivo (ILC), cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de mama inflamatorio (IBC), cáncer de mama metastásico (MBC), carcinoma medular, carcinoma tubular, carcinoma mucinoso (coloide) y enfermedad de Paget de la mama o el pezón (comúnmente conocida como enfermedad de Paget).

[0148] En algunas modalidades, el cáncer uterino se selecciona entre cáncer de endometrio y sarcoma uterino. En algunas modalidades, el cáncer uterino es cáncer de endometrio. En algunas modalidades, el cáncer uterino es sarcoma uterino.

[0149] En algunas modalidades, el cáncer de ovario se selecciona de carcinomas de ovario epiteliales, tumores de células germinales y tumores de células del estroma.

[0150] En algunas modalidades, el cáncer de estómago se selecciona de adenocarcinoma, linfoma, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores carcinoides y cáncer gástrico difuso hereditario

(familiar).

[0151] En algunas modalidades, el cáncer de esófago se selecciona de carcinoma de células escamosas, carcinoma de células pequeñas y adenocarcinoma. En algunas modalidades, el cáncer de esófago se selecciona de carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma. En algunas modalidades, el cáncer de esófago es carcinoma de células escamosas. En algunas modalidades, el cáncer de esófago es adenocarcinoma.

[0152] En algunas modalidades, el cáncer de pulmón se selecciona de cáncer de pulmón no microcítico, nódulos pulmonares, cáncer de pulmón microcítico y mesotelioma. En algunas modalidades, el cáncer de pulmón es un cáncer de pulmón de células no pequeñas.

[0153] En algunas modalidades, el cáncer colorrectal se selecciona de adenocarcinoma, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), linfoma, carcinoides, síndrome de Turcot, síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), cáncer colorrectal familiar (FCC) y poliposis coli juvenil.

[0154] En algunas modalidades, el cáncer está asociado con la desregulación de ciclina E1. En algunas modalidades, el cáncer asociado con la desregulación de ciclina E1 es cáncer de ovario.

[0155] En algunas modalidades, el cáncer está asociado con la desregulación de p53. En algunas modalidades, el cáncer asociado con la desregulación de p53 se selecciona de un cáncer cerebral, un cáncer cervicocerebral, un cáncer cardíaco, un cáncer gastrointestinal, un cáncer de esófago, un cáncer de tiroides, un cáncer microcítico, un cáncer no microcítico, un cáncer de mama, un cáncer de pulmón, un cáncer de estómago, un cáncer de vesícula biliar/conducto biliar, un cáncer de hígado, un cáncer de páncreas, un cáncer de colon, un cáncer rectal, un cáncer de ovario, un coriocarcinoma, un cáncer de cuerpo del útero, un cáncer uterocervical, un cáncer de pelvis renal/uréter, un cáncer de vejiga, un cáncer de próstata, un cáncer de pene, un cáncer testicular, un cáncer fetal, cáncer de Wilms, un cáncer de piel, melanoma maligno, un neuroblastoma, un osteosarcoma, un tumor de Ewing, un sarcoma de partes blandas, una leucemia aguda, una leucemia linfática crónica, una leucemia mielocítica crónica, policitemia vera, un linfoma maligno, mieloma múltiple, un linfoma de Hodgkin y un linfoma no Hodgkin. En algunas modalidades, el cáncer asociado con la desregulación de p53 se selecciona de carcinoma seroso uterino y un cáncer renal.

[0156] En algunas modalidades, el cáncer está asociado con la desregulación de Cdk1. En algunas modalidades, el cáncer asociado con la desregulación de Cdk1 se selecciona de un cáncer cerebral, un cáncer cervicocerebral, un cáncer cardíaco, un cáncer gastrointestinal, un cáncer de esófago, un cáncer de tiroides, un cáncer microcítico, un cáncer no microcítico, un cáncer de mama, un cáncer de pulmón, un cáncer de estómago, un cáncer de vesícula biliar/conducto biliar, un cáncer de hígado, un cáncer de páncreas, un cáncer de colon, un cáncer rectal, un cáncer de ovario, un coriocarcinoma, un cáncer de cuerpo del útero, un cáncer uterocervical, un cáncer de pelvis renal/uréter, un cáncer de vejiga, un cáncer de próstata, un cáncer de pene, un cáncer testicular, un

cáncer fetal, cáncer de Wilms, un cáncer de piel, melanoma maligno, un neuroblastoma, un osteosarcoma, un tumor de Ewing, un sarcoma de partes blandas, una leucemia aguda, una leucemia linfática crónica, una leucemia mielocítica crónica, policitemia vera, un linfoma maligno, mieloma múltiple, un linfoma de Hodgkin y un linfoma no Hodgkin. En algunas modalidades, el
5 cáncer asociado con la desregulación de Cdk1 se selecciona de carcinoma seroso uterino y un cáncer renal.

[0157] En algunas modalidades, el cáncer está asociado con la desregulación de Cdk2. En algunas modalidades, el cáncer asociado con la desregulación de Cdk2 se selecciona de un cáncer cerebral, un cáncer cervicocerebral, un cáncer cardíaco, un cáncer gastrointestinal, un cáncer de esófago, un
10 cáncer de tiroides, un cáncer microcítico, un cáncer no microcítico, un cáncer de mama, un cáncer de pulmón, un cáncer de estómago, un cáncer de vesícula biliar/conducto biliar, un cáncer de hígado, un cáncer de páncreas, un cáncer de colon, un cáncer rectal, un cáncer de ovario, un coriocarcinoma, un cáncer de cuerpo del útero, un cáncer uterocervical, un cáncer de pelvis renal/uréter, un cáncer de vejiga, un cáncer de próstata, un cáncer de pene, un cáncer testicular, un
15 cáncer fetal, cáncer de Wilms, un cáncer de piel, melanoma maligno, un neuroblastoma, un osteosarcoma, un tumor de Ewing, un sarcoma de partes blandas, una leucemia aguda, una leucemia linfática crónica, una leucemia mielocítica crónica, policitemia vera, un linfoma maligno, mieloma múltiple, un linfoma de Hodgkin y un linfoma no Hodgkin. En algunas modalidades, el cáncer asociado con la desregulación de Cdk1 se selecciona de carcinoma seroso uterino y un
20 cáncer renal.

[0158] Dependiendo de la afección o enfermedad particular a tratar, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar esa afección también pueden estar presentes en las composiciones de la presente descripción. Tal como se usa en la presente, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar una enfermedad o
25 afección en particular se conocen como “apropiados para la enfermedad o afección que se está tratando”.

[0159] Por ejemplo, los compuestos de la presente descripción, o una composición farmacéuticamente aceptable de estos, se administran en combinación con agentes quimioterapéuticos para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Los ejemplos de agentes
30 quimioterapéuticos conocidos incluyen, de modo no taxativo, adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluorouracilo, topotecán, taxol, interferones, derivados del platino, taxano (por ejemplo, paclitaxel), alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina), antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido), cisplatino, un inhibidor de mTOR (por ejemplo, una rapamicina), metotrexato, actinomicina D, dolastatina 10, colchicina, emetina,
35 trimetrexato, metoprina, ciclosporina, daunorrubicina, tenipósido, anfotericina, agentes alquilantes (por ejemplo, clorambucilo), 5-fluorouracilo, camptotecina, cisplatino, metronidazol y Gleevec™,

entre otros. En otras modalidades, un compuesto de la presente descripción se administra en combinación con un agente biológico, como Avastin o VECTIBIX.

[0160] En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción o una composición farmacéuticamente aceptable de estos se administran en combinación con un agente seleccionado de fasudil, sirolimus, imatinib, gefitinib, erlotinib, sorafenib, sunitinib, dasatinib, lapatinib, nilotinib, temsirolimus, everolimus, pazopanib, ruxolitinib, vandetanib, vemurafenib, crizotinib, icotinib, axitinib, tofacitinib, bosutinib, cabozantinib, ponatinib, regorafenib, afatinib, dabrafenib, trametinib, ibrutinib, nintedanib, idelalisib, ceritinib, apatinib, rivoceranib, ripasudil, alectinib, cobimetinib, lenvatinib, palbociclib, radotinib, osimertinib, olmutinib, neratinib, ribociclib, copanlisib, abemaciclib, acalabrutinib, midostaurin, brigatinib, baricitinib, netarsudil, tivozanib, simotinib, fostamatinib, encorafenib, binimetinib, catequentinib, duvelisib, dacomitinib, lorlatinib, larotrectinib, gilteritinib, pirotinib, fruquintinib, erdafitinib, alpelisib, umbralisib, leniolisib, pexidartinib, entrectinib, upadacitinib, fedratinib, zanubrutinib, flumatinib, peficitinib, delgocitinib, avapritinib, selumetinib, tucatinib, pemigatinib, capmatinib, tabrecta, selpercatinib, ripretinib, tirabrutinib, almonertinib, pralsetinib, filgotinib, tirbanibulin, orelabrutinib, tepotinib y trilaciclib. Véase *List of clinically approved kinase inhibitors* | *MRC Protein Phosphorylation Ubiquitylation Unit* disponible en www.ppu.mrc.ac.uk/list-clinically-approved-kinase-inhibitors, que se incorpora en la presente mediante referencia en su totalidad.

[0161] En determinadas modalidades, los compuestos de la presente descripción, o una composición farmacéuticamente aceptable de estos, se administran en combinación con un antiproliferativo o agente quimioterapéutico que se selecciona de uno cualquiera o más de abarelix, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, amifostina, anastrozol, trióxido arsénico, asparaginasa, azacitidina, BCG vivo, bevacuzimab, fluorouracilo, bexaroteno, bleomicina, bortezomib, busulfán, calusterona, capecitabina, camptotecina, carboplatino, carmustina, cetuximab, clorambucilo, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dactinomicina, darbepoetina alfa, daunorrubicina, denileucina, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina (neutra), clorhidrato de doxorubicina, propionato de dromostanolona, epirubicina, epoetina alfa, erlotinib, estramustina, fosfato de etopósido, etopósido, exemestano, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, acetato de goserelina, acetato de histrelina, hidroxurea, ibritumomab, idarubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, irinotecan, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, 6-MP, mesna, metotrexato, metoxsaleno, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, nandrolona, nelarabina, nofetumomab, oprelvekina, oxaliplatino, paclitaxel, palifermina, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disodio, pentostatina, pipobromán, plicamicina, porfímero de sodio, procarbazona, quinacrina, rasburicasa, rituximab, sargramostim, sorafenib, estreptozocina, maleato de sunitinib, talco, tamoxifeno,

temozolomida, tenipósido, VM-26, testolactona, tioguanina, 6-TG, tiotepa, topotecano, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, ATRA, mostaza de uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, zoledronato o ácido zoledrónico.

[0162] En determinadas modalidades, los compuestos de la presente descripción, o una composición farmacéuticamente aceptable de estos, se coadministran con un inhibidor de la cinasa Myt1 farmacéuticamente aceptable. En algunas de estas modalidades, el inhibidor de la cinasa Myt1 es RP-6306.

[0163] En determinadas modalidades, los compuestos de la presente descripción, o una composición farmacéuticamente aceptable de estos, se coadministran con un agente de daño del ADN farmacéuticamente aceptable.

[0164] En determinadas modalidades, los compuestos de la presente descripción, o una composición farmacéuticamente aceptable de estos, se coadministran con radiación.

[0165] En determinadas modalidades, los compuestos de la presente descripción, o una composición farmacéuticamente aceptable de estos, se administran en combinación con un anticuerpo monoclonal o un ARNip terapéutico.

[0166] En determinadas modalidades, los compuestos de la presente descripción, o una composición farmacéuticamente aceptable de estos, se administran en combinación con una terapia dirigida seleccionada de (i) un inhibidor de una cinasa seleccionada de MET, MEK, mTOR, FLT3, BRAF, KIT, PDGFR, FDFR, PI₃K, EGFR, AKT y KRAS, (ii) un inhibidor de una cinasa de fusión como BCR-ABL, ALK, RET y ROS, JAK, CDK₄/6 y KRAS, (iii) moduladores epigenéticos como un inhibidor de HDAC, (iv) agentes inmunooncológicos como los que se dirigen a PD1, PDL1 y CTLA4, (v) conjugados de anticuerpos y fármacos como los que se dirigen a Her₂, CD38, BCMA, CD19, nectina₄, trop2, CD79 y CD22, (vi) activadores de linfocitos T biespecíficos (BiTE), (vii) moduladores de factores de transcripción como los que se dirigen a IKZF (es decir, IMiDs y EZH₂), (viii) moduladores del receptor de esteroides tales como aquellos dirigidos a AR y ER, y (ix) inhibidores del proteasoma tales como bortezomib, ixazomib, carfilzomib y (x) agentes dirigidos a la apoptosis tales como inhibidores de BCL-2, BCL-XL, MCL1, IAP o agonistas del receptor TRAIL/Muerte.

[0167] En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción, o una composición farmacéuticamente aceptable de estos, se administran en combinación con un inhibidor de una proteína de reparación del ADN que no sea una cinasa Wee1A o una cinasa Myt1. Dichos inhibidores incluyen aquellos que inhiben uno o más de los siguientes: CHK1, CHK₂, ATM, ATR, Pol Theta, CDC₇, DNAPK, PLK1, WRN, PARP y Aurora A/B.

[0168] Dichos agentes adicionales se pueden administrar por separado de una composición que contiene un compuesto de la invención, como parte de un régimen de dosificación múltiple. De manera alternativa, esos agentes pueden ser parte de una única forma de dosificación, mezclados junto con un compuesto de la presente descripción en una única composición. Si se administra como

parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o dentro de un período entre sí, por ejemplo, dentro de una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce horas entre sí.

[0169] En algunas de estas modalidades, los compuestos de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, particularmente aquellos compuestos que no tienen una actividad de cinasa Myt1 significativa (por ejemplo, compuestos no clasificados como A o B en el ensayo de unión de cinasa Myt1 descrito en el Ejemplo 6 en la presente), se administran como parte de un régimen de dosificación múltiple con un inhibidor de cinasa Myt1 farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, los compuestos de la presente descripción, o una composición farmacéuticamente aceptable de estos, se administran como parte de un régimen de dosificación múltiple con un inhibidor de la cinasa Myt1 seleccionado de RP-6306.

[0170] En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, particularmente aquellos compuestos que no tienen actividad significativa de la cinasa Myt1, se administran a un sujeto en el que un inhibidor de la cinasa Myt1 se usa como terapia de primera o segunda línea. En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se administran a un sujeto en el que un inhibidor de la cinasa Myt1 se usa como una terapia de primera línea. En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se administran a un sujeto en el que un inhibidor de la cinasa Myt1 seleccionado de RP-6306 se usa como una terapia de primera línea.

[0171] En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, particularmente aquellos compuestos que no tienen actividad significativa de la cinasa Myt1, se administran a un sujeto en el que se usa un inhibidor de la cinasa Myt1 como una terapia de segunda línea. En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se administran a un sujeto en el que un inhibidor de la cinasa Myt1 seleccionado de RP-6306 se usa como una terapia de segunda línea.

[0172] Como se usa en el presente documento, el término “combinación”, “combinado”, “co-administrado” y términos relacionados se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de conformidad con la presente descripción. Por ejemplo, un compuesto de la presente descripción puede administrarse con otro agente terapéutico de manera simultánea o secuencial en formas de dosificación unitarias separadas o juntos en una sola forma de dosificación unitaria. En consecuencia, la presente descripción proporciona una forma de dosificación unitaria única que comprende un compuesto proporcionado, un agente terapéutico adicional y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0173] La cantidad tanto del compuesto de la invención como del agente terapéutico adicional (en

las composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se describió anteriormente), que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del hospedador que se trate y el modo de administración particular. Preferentemente, las composiciones de la presente descripción deberían formularse de forma tal que sea posible administrar una dosificación entre 0,001 - 100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la invención.

[0174] En aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto de la presente descripción pueden actuar sinérgicamente. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en dichas composiciones será menor que la requerida en una monoterapia que utilice únicamente ese agente terapéutico. En dichas composiciones se puede administrar una dosis de entre 0,001 - 1000 µg/kg de peso corporal/día del agente terapéutico adicional.

[0175] La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente descripción no será mayor que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones descritas en la presente oscilará de alrededor de 50 % a 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprenda ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

[0176] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para inhibir la cinasa Wee1A *in vitro*. En algunas de estas modalidades, la cantidad de inhibición de la cinasa Wee1A se evalúa basándose en un ensayo de unión a ATP competitiva.

[0177] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para inhibir la cinasa Wee1A en una muestra biológica.

[0178] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para inhibir tanto la cinasa Wee1A como la cinasa Myt1 en una muestra biológica.

[0179] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para inhibir tanto la cinasa Wee1A como la cinasa Myt1 *in vitro*. En algunas de estas modalidades, la cantidad de inhibición de la cinasa Wee1A y la cinasa Myt1 se evalúan ambas basándose en un ensayo de unión a ATP competitiva.

[0180] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para evaluar la fosforilación de Cdk1 en una célula, que comprende poner en contacto dicha célula con un compuesto descrito en la presente. En una modalidad, la etapa de poner en contacto comprende incubar una célula con un compuesto presentado en la presente. En algunas de estas modalidades, la célula se incuba durante al menos 4 horas. En algunas modalidades, la célula puede comprender una célula de meduloblastoma DAOY.

EJEMPLOS

Métodos generales

[0181] Los reactivos y solventes se adquirieron a través de proveedores comerciales y se utilizaron tal como se recibieron, a menos que se indique lo contrario. Los solventes se secaron en tamices moleculares de 4Å. Las reacciones se agitaron mediante el uso de barras agitadoras magnéticas en viales de vidrio o matraces de fondo redondo y se calentaron mediante el uso de placas agitadoras. Los solventes se eliminaron en evaporadores rotatorios, centrífugas de vacío o mediante liofilización. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LC-MS y cromatografía de capa fina (TLC). Las placas de TLC con respaldo de aluminio (60F₂₅₄) se visualizaron mediante luz UV (254 nm).

[0182] Los espectros de ¹H NMR y ¹³C NMR se registraron en un espectrómetro Bruker Avance Neo de 500 MHz (¹H NMR a 500 MHz y ¹³C NMR a 126 MHz) con una sonda iProbe BBF/H/D de 5 mm en un espectrómetro Varian Inova de 400 MHz (¹H NMR a 400 MHz y ¹³C NMR a 101 MHz) equipado con una sonda de gradiente auto-conmutable de 5 mm 1H/13C a 25 °C. Los picos centrales de cloroformo-*d*₃ (δ_H 7,27 ppm), dimetilsulfóxido-*d*₆ (δ_H 2,50 ppm), acetonitrilo-*d*₃ (δ_H 1,95 ppm) o metanol-*d*₄ (δ_H 3,31 ppm) se utilizaron como referencias internas. Los espectros se procesaron con el uso de un software comercial.

[0183] Las LC-MS se adquirieron en instrumentos que utilizaban columnas de C18 de fase inversa con elución con acetonitrilo y agua (que contenían TFA al 0,1 % o amoníaco al 0,03 %) con espectrómetros de masas que operaban en modo de ionización ES (+ o -).

[0184] La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice o sílice funcionalizada C18 en un sistema de purificación ultrarrápido automatizado equipado con un detector de matriz de diodos (200-400 nm), con elución con gradientes de acetato de etilo y éter de petróleo o metanol y diclorometano (que contiene amoníaco al 0,03 %).

[0185] Los análisis de pureza se realizaron mediante columnas C18 de fase inversa de HPLC con elución con acetonitrilo y agua (que contenía TFA al 0,1 % o amoníaco al 0,03 %). Se registraron trazas UV a 220 nm. Se realizaron purificaciones mediante HPLC preparativa mediante el uso de columnas C18 de fase inversa con elución con acetonitrilo y agua (que contenía TFA al 0,1 % o amoníaco al 0,03 %).

[0186] Las configuraciones estereoquímicas de los enantiómeros o diastereómeros que se separaron mediante cromatografía quiral se asignaron arbitrariamente. Las configuraciones absolutas son desconocidas.

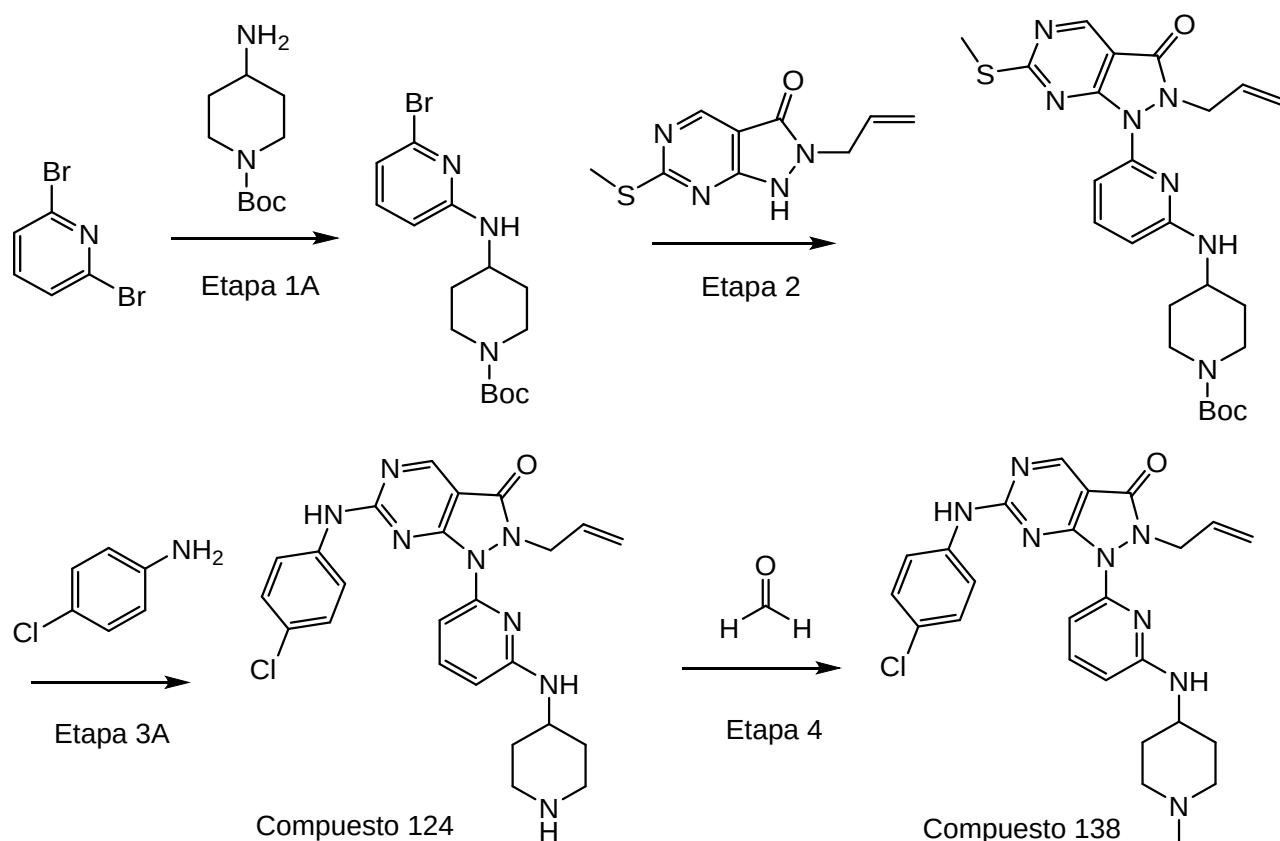
[0187] Abreviaturas:

AA o AcOH	ácido acético
ABC	bicarbonato de amonio
ACN	acetonitrilo

ac.	acuoso
BOC-anhídrido	dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil litio
DCM	diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
FA	ácido fórmico
GC-MS	Cromatografía de gas - espectrometría de masas
IPA	alcohol isopropílico
IPAm	isopropilamina
LDA	diisopropilamida de litio
mCPBA	<i>ácido meta</i> -cloroperbenzoico
MeOH	metanol
MTBE	éter metílico de <i>terc</i> -butilo
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidina
LC-MS o LCMS	Cromatografía de líquidos-espectroscopia de masas
PdCl ₂ x dppf	Dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II)
pTSA	<i>ácido p</i> -toluenosulfónico
T.A.	temperatura ambiente, normalmente de 20 a 22 °C
STAB	triacetoxiborohidruro de sodio
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
TBSCI	cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsililo
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	ácido trifluoroacético anhídrido
THF	tetrahidrofurano
TBME	éter metílico de <i>terc</i> -butilo

TLC	cromatografía de capa fina
t _r o T _{ret}	tiempo de retención
Anhídrido trifílico	anhídrido trifluorometanosulfónico (Tf ₂ O)
UPLC	Cromatografía líquida de ultra alto rendimiento

[0188] Ejemplo 1. Síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-ilamino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona; ácido trifluoroacético (sal de TFA del compuesto 124) y 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona; ácido trifluoroacético (sal de TFA del compuesto 138)



[0189] 4-((6-bromopiridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0190] Se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (3 equivalentes) y 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 equivalente) a una solución de 2,6-dibromopiridina (1 equivalente) en DMSO (0,8 mol/L) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante varios días hasta que la LCMS indicó una conversión completa. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y NaHCO₃ ac. (sat.) y se extrajo con acetato de etilo (×3). Las capas orgánicas combinadas se secaron mediante el uso de un separador de fases y se concentraron a presión reducida para

proporcionar un aceite. El material que se utilizó sin purificación adicional o se purificó mediante cromatografía ultrarrápida.

[0191] De manera alternativa, se agregaron carbonato de cesio (3 equivalentes) y 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 equivalente) a una solución de 2,6-dibromopiridina (1 equivalente) en dimetilformamida seca (0,4 mol/L) y se agitaron a 100 °C hasta que el análisis por LCMS indicó una conversión completa, típicamente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y NaHCO₃ ac. (sat.) y se extrajo con acetato de etilo (×3). Las capas orgánicas combinadas se secaron mediante el uso de un separador de fases y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite. El material que se utilizó sin purificación adicional o se purificó mediante cromatografía ultrarrápida.

[0192] 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0193] Se añadió CuI (1,2 equivalentes) seguido de *N,N'*-dimetiletilendiamina (1 equivalente) a una suspensión desgasificada agitada de 4-((6-bromopiridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 equivalente), 6-(metilsulfanil)-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (1 equivalente) y carbonato de cesio (3 equivalentes) en dioxano (0,3 mol/L) a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta 90 °C en un vial cerrado durante la noche. La reacción se diluyó con agua y unas pocas gotas de amoníaco ac. (28 %) y luego se extrajo con acetato de etilo (×3). Las capas orgánicas combinadas se secaron mediante el uso de un separador de fases y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite. El material que se utilizó sin purificación adicional o se purificó mediante cromatografía ultrarrápida.

[0194] 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-ilamino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 124)

[0195] Se añadió mCPBA (~75 %, 1,2 equivalentes) a una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 equivalente) en diclorometano (0,4 mol/L) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó hasta que el análisis de LCMS indicó una conversión completa en el sulfóxido (principal) y sulfona (secundaria) correspondientes, normalmente en 1 hora.

[0196] Se añadió 1-amino-4-clorobenceno (1 equivalente) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se calentó a 40 °C hasta que el análisis por LCMS indicó una conversión completa, típicamente durante la noche. De manera alternativa, se eliminó el diclorometano a presión reducida y los residuos se redisolviaron en acetonitrilo seco (0,6 mol/L). Entonces se añadió 1-amino-4-clorobenceno (1 equivalente) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C hasta que el análisis por LCMS indicó una conversión completa, típicamente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, los residuos se diluyeron con acetato de etilo, se añadió NaOH ac. (1 M) y el producto se extrajo con acetato de etilo (×3). Las capas orgánicas combinadas se secaron mediante el uso de

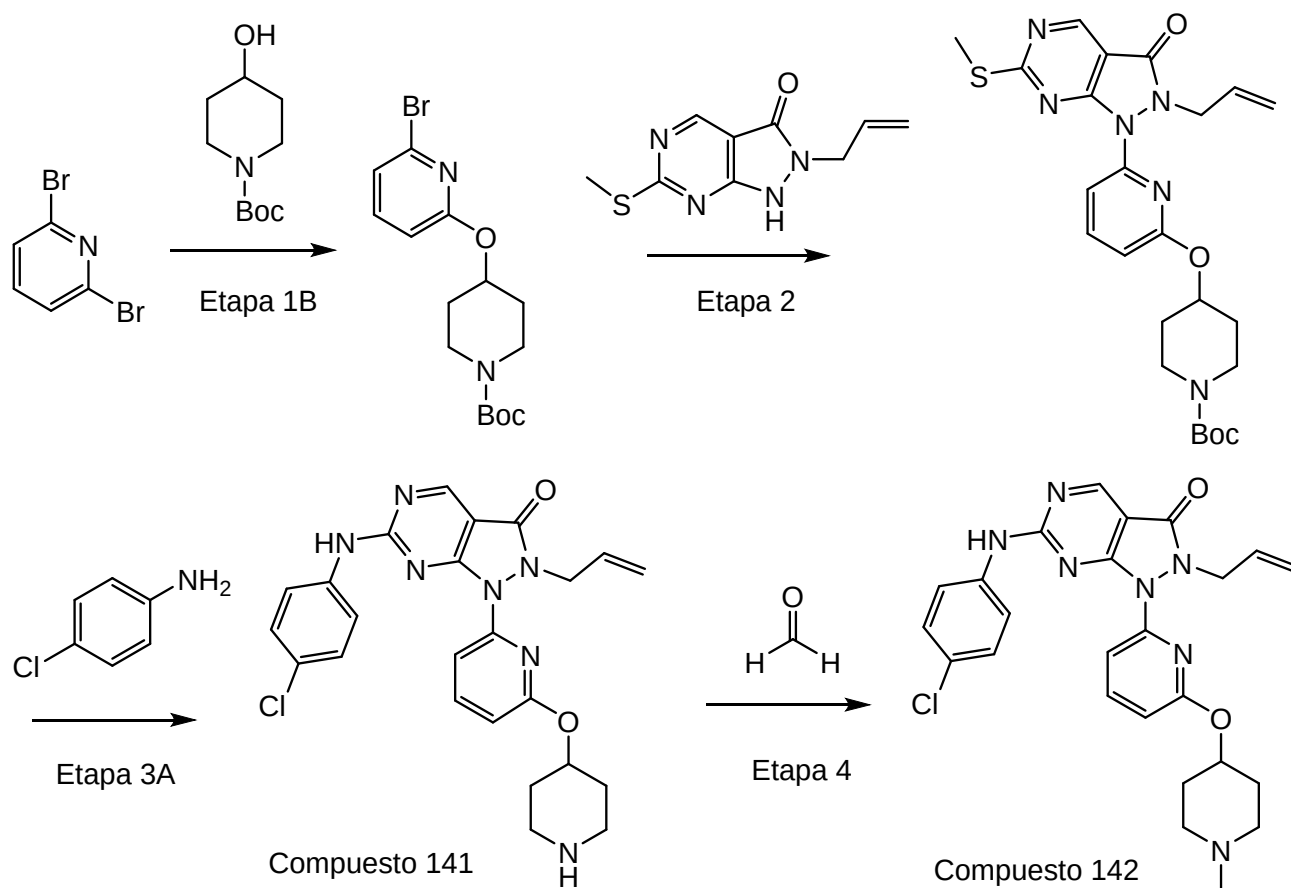
un separador de fases y se concentraron a presión reducida hasta producir residuos.

[0197] Se añadió ácido trifluoroacético (10-20 % en volumen) a una solución agitada del material anterior (1 equivalente) en diclorometano seco (0,4 mol/L) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó hasta que el análisis LCMS indicó una conversión completa, típicamente dentro de un plazo de 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa. Las fracciones puras se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el compuesto 124. Rendimiento: 29 mg, 49 % como sólido amarillo. Pureza por HPLC (220 nm) 100 %.

[0198] *2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 138)*

[0199] Se añadió formaldehído (38 % en agua, 2 equivalentes) a una solución agitada de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-ilamino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (1 equivalente) en THF (0,6 mol/L) a temperatura ambiente. Se añadió diisopropiletilamina (1 equivalente) si el material de partida estaba en forma de sal de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3 equivalentes) en partes a temperatura ambiente. Esta mezcla se agitó hasta que el análisis por LCMS indicó una conversión completa; en algunos casos, esto requirió la adición de más formaldehído y triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa. Las fracciones puras se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el compuesto 128. Rendimiento: 7,4 mg, 63 % como sólidos amarillos. Pureza por HPLC (220 nm) 98 %.

[0200] **Ejemplo 2 Síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona; ácido trifluoroacético (sal de TFA del compuesto 141) y 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona; ácido trifluoroacético (sal de TFA del compuesto 142)**



[0201] 4-((6-bromopiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0202] Se añadió hidruro de sodio a una solución agitada de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 equivalente) en tetrahidrofurano (0,5 mol/mL) a 0 °C. Se añadió a la mezcla una solución de 2,6-dibromopiridina (1 equivalente) en THF (0,5 mol/mL); una vez completada la adición, la mezcla se llevó a temperatura ambiente y se agitó hasta que el análisis por LCMS indicó una conversión completa, normalmente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con salmuera y NaHCO₃ ac. (sat.) y se extrajo con acetato de etilo (×3). La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se filtró a través de un separador de fases. La capa orgánica se concentró hasta producir residuos a presión reducida. Los residuos se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida.

[0203] 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0204] Se añadió CuI (1,2 equivalentes) seguido de *N,N'*-dimetiletilendiamina (1 equivalente) a una suspensión desgasificada agitada de 4-((6-bromopiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 equivalente), 6-(metilsulfanil)-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (1 equivalente) y carbonato de cesio (3 equivalentes) en dioxano (0,3 mol/L) a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta 90 °C en un vial cerrado durante la noche. La reacción se diluyó con agua y unas pocas gotas de amoníaco ac. (28 %) y luego se extrajo con acetato de etilo (×3). Las

capas orgánicas combinadas se secaron mediante el uso de un separador de fases y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite. El material que se utilizó sin purificación adicional o se purificó mediante cromatografía ultrarrápida.

[0205] 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 141)

[0206] Se añadió mCPBA (~75 %, 1,2 equivalentes) a una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 equivalente) en diclorometano (0,4 mol/L) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó hasta que el análisis de LCMS indicó una conversión completa en el sulfóxido (principal) y sulfona (secundaria) correspondientes, normalmente en 1 hora.

[0207] Se añadió 1-amino-4-clorobenceno (1 equivalente) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se calentó a 40 °C hasta que el análisis por LCMS indicó una conversión completa, típicamente durante la noche. De manera alternativa, se eliminó el diclorometano a presión reducida y los residuos se redisolviaron en acetonitrilo seco (0,6 mol/L). Entonces se añadió 1-amino-4-clorobenceno (1 equivalente) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C hasta que el análisis por LCMS indicó una conversión completa, típicamente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, los residuos se diluyeron con acetato de etilo, se añadió NaOH ac. (1 M) y el producto se extrajo con acetato de etilo (×3). Las capas orgánicas combinadas se secaron mediante el uso de un separador de fases y se concentraron a presión reducida hasta producir residuos.

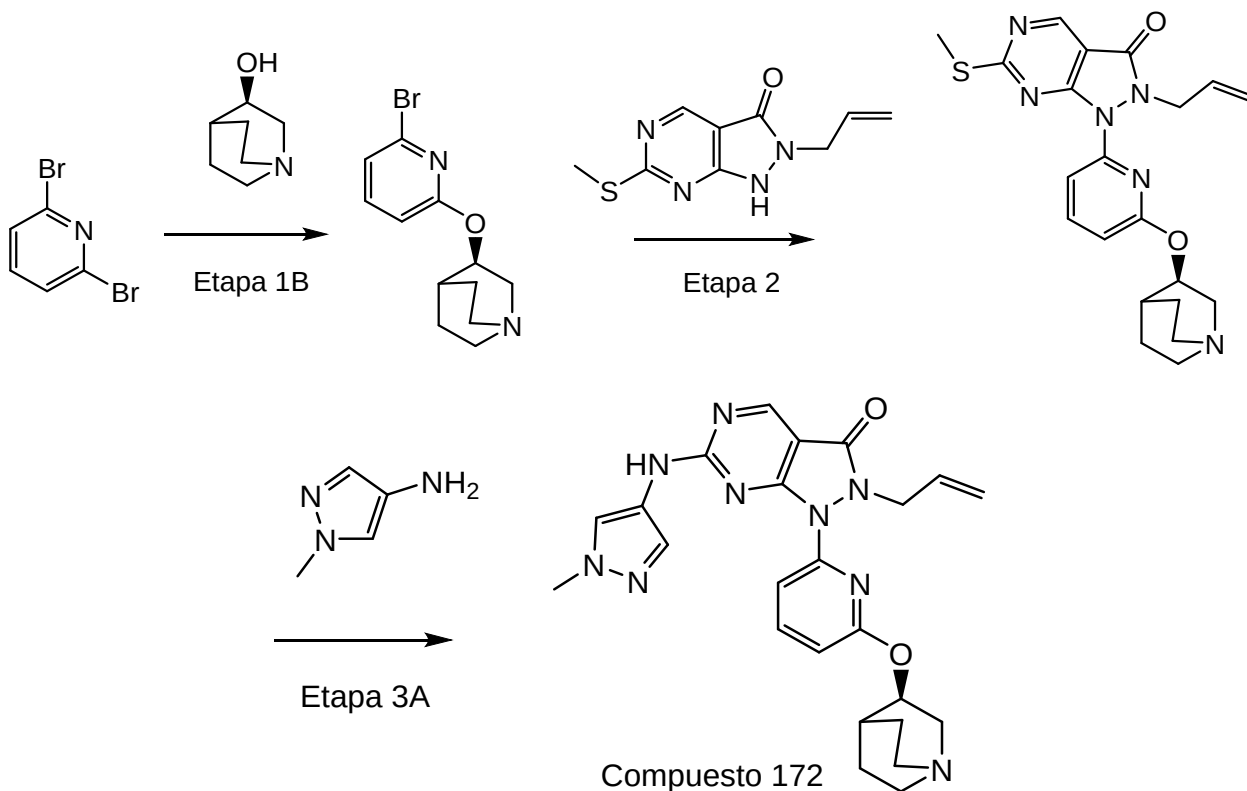
[0208] Se añadió ácido trifluoroacético (10-20 % en volumen) a una solución agitada del material anterior (1 equivalente) en diclorometano seco (0,4 mol/L) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó hasta que el análisis LCMS indicó una conversión completa, típicamente dentro de un plazo de 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa. Las fracciones puras se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el compuesto 141. Rendimiento: 15 mg, 31 % como sólidos. Pureza por HPLC (220 nm) 98 %.

[0209] 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 142)

[0210] Se añadió formaldehído (38 % en agua, 2 equivalentes) a una solución agitada de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (1 equivalente) en THF (0,6 mol/L) a temperatura ambiente. Se añadió diisopropiletilamina (1 equivalente) si el material de partida estaba en forma de sal de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3 equivalentes) en partes a temperatura ambiente. Esta mezcla se agitó hasta que el análisis por LCMS indicó una conversión completa; en algunos casos, esto requirió la adición de más formaldehído y triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa. Las fracciones puras se agruparon y se liofilizaron para proporcionar

el compuesto 142. Rendimiento: 42 mg, 63 % como sólidos. Pureza por HPLC (220 nm) 97 %.

[0211] Ejemplo 3 Síntesis de 1-{6-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-6-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona; ácido trifluoroacético (sal de TFA del Compuesto 172)



[0212] (R)-3-((6-bromopiridin-2-il)oxi)quinuclidina

[0213] Se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (3 equivalentes) y (R)-quinuclidin-3-ol (1 equivalente) a una solución de 2,6-dibromopiridina (1 equivalente) en DMSO (0,8 mol/L) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante varios días hasta que la LCMS indicó una conversión completa. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y NaHCO₃ ac. (sat.) y se extrajo con acetato de etilo (×3). Las capas orgánicas combinadas se secaron mediante el uso de un separador de fases y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite. El material que se utilizó sin purificación adicional o se purificó mediante cromatografía ultrarrápida.

[0214] De manera alternativa, se agregaron carbonato de cesio (3 equivalentes) y (R)-quinuclidin-3-ol (1 equivalente) a una solución de 2,6-dibromopiridina (1 equivalente) en dimetilformamida seca (0,4 mol/L) y se agitaron a 100 °C hasta que el análisis por LCMS indicó una conversión completa, típicamente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y NaHCO₃ ac. (sat.) y se extrajo con acetato de etilo (×3). Las capas orgánicas combinadas se secaron mediante el uso de un separador de fases y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite. El material que se utilizó sin purificación adicional o se purificó mediante cromatografía ultrarrápida.

[0215] (R)-2-alil-6-(metiltio)-1-(6-(quinuclidin-3-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-

d]pirimidin-3-ona

[0216] Se añadió CuI (1,2 equivalentes) seguido de *N,N'*-dimetiletilendiamina (1 equivalente) a una suspensión desgasificada agitada de (R)-3-((6-bromopiridin-2-il)oxi)quinuclidina (1 equivalente), 6-(metilsulfanil)-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (1 equivalente) y carbonato de cesio (3 equivalentes) en dioxano (0,3 mol/L) a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta 90 °C en un vial cerrado durante la noche. La reacción se diluyó con agua y unas pocas gotas de amoníaco ac. (28 %) y luego se extrajo con acetato de etilo (×3). Las capas orgánicas combinadas se secaron mediante el uso de un separador de fases y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite. El material que se utilizó sin purificación adicional o se purificó mediante cromatografía ultrarrápida.

[0217] (R)-2-alil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-1-(6-(quinuclidin-3-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 172)

[0218] Se agregó mCPBA (~75 %, 1,2 equivalentes) a una solución agitada de ácido metanosulfónico (2 equivalentes) y (R)-2-alil-6-(metiltio)-1-(6-(quinuclidin-3-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (1 equivalente) en diclorometano (0,6 mol/L) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó hasta que el análisis de LCMS indicó una conversión completa en el sulfóxido (principal) y sulfona (secundaria) correspondientes, normalmente en 1 hora.

[0219] Se añadió 1-metil-1H-pirazol-4-amina (1 equivalente) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se calentó a 40 °C hasta que el análisis por LCMS indicó una conversión completa, típicamente durante la noche. De manera alternativa, se eliminó el diclorometano a presión reducida y los residuos se redisolviaron en acetonitrilo seco (0,6 mol/L). Entonces se añadió 1-metil-1H-pirazol-4-amina (1 equivalente) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C hasta que el análisis por LCMS indicó una conversión completa, típicamente durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía de fase inversa. Las fracciones puras se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el producto. Rendimiento: 53 mg, 38 % como un sólido amarillo. Pureza por HPLC (220 nm) 98 %.

[0220] Otros compuestos de la descripción se sintetizaron o pueden sintetizarse mediante el uso de las vías de síntesis descritas en los Ejemplos 1-3, mediante el uso de uno o más de los siguientes: un anillo aromático reactivo diferente para la 2,6-dibromopiridina de partida, una amina diferente en la Etapa 1A, un alcohol diferente en la Etapa 1B o una amina de anillo aromático diferente en la Etapa 3A o 3B. Los expertos en la técnica de la química medicinal podrán sintetizar los compuestos de la presente descripción sin experimentación indebida al adaptar los ejemplos descritos.

[0221] Ejemplo 4 Síntesis de 2-alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 370)

[0222] 4-{6-[6-(4-bromofenilamino)-3-oxo-2-(prop-2-enil)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]pirid-2-iloxi}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0223] Se añadió mCPBA (<77 % puro) (83,1 mg, 0,481 mmol asumidos) en DCM (0,5 mL) a una solución agitada de 4-{6-[2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]-2-piridiloxi}-1-piperidincarboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,401 mmol) en DCM (5 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción se controló mediante LCMS. Después de 15 minutos, se eliminó el DCM al vacío y el producto bruto se solubilizó en MeCN (5 ml), luego se agregó p-bromoanilina (69 mg, 0,401 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C en un vial cerrado. Después de 96 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó el mCPBA con NaOH 1 M (5 mL), que se añadió por goteo. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x20 mL), luego se lavó con salmuera (20 mL). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto como un polvo amarillo. El material en bruto se disolvió en DCM (5 ml), se cargó en una columna de sílice de 10 g y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 %, EtOAc: PE) para proporcionar 4-{6-[6-(4-bromofenilamino)-3-oxo-2-(prop-2-enil)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]pirid-2-iloxi}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo [180 mg, 59 %] como un sólido amarillo pálido.

[0224] 6-(4-bromofenilamino)-1-[6-(piperid-4-iloxi)pirid-2-il]-2-(prop-2-enil)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona

[0225] Una solución de 4-{6-[6-(4-bromofenilamino)-3-oxo-2-(prop-2-enil)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]pirid-2-iloxi}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,236 mmol) en DCM (5 mL) se trató con TFA (2 mL) durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío y el producto bruto se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El material resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Gemini NX-C18, 21*150 mm, agua (TFA al 0,1 %)/acetonitrilo, gradiente durante 12 minutos, 25 ml/min). Las fracciones puras se agruparon y se concentraron para proporcionar 6-(4-bromofenilamino)-1-[6-(piperid-4-iloxi)pirid-2-il]-2-(prop-2-enil)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona como un sólido blanco. [150 mg].

[0226] 6-(4-bromofenilamino)-1-[6-(1-metilpiperid-4-iloxi)pirid-2-il]-2-(prop-2-enil)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 370)

[0227] 6-(4-bromofenilamino)-1-[6-(piperid-4-iloxi)pirid-2-il]-2-(prop-2-enil)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (150 mg, 0,236 mmol) se disolvió en THF anhidro (5 mL). Se agregaron formaldehído (~ 36 % puro, 38,3 µL, 0,471 mmol) y STAB (150 mg, 0,707 mmol) en ese orden. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se monitoreó mediante LCMS. Después de 2 h, la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL) que se añadió por goteo. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el material bruto como un polvo amarillo. El material resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Gemini NX-C18, 21*150 mm, agua (TFA al 0,1 %)/acetonitrilo, gradiente durante 12 minutos, 25 ml/min). Las fracciones puras se agruparon y se concentraron para proporcionar el compuesto del título [50,9 mg,

rendimiento 33,2 %].

[0228] Ejemplo 5 Síntesis de 2-etil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[m-(5-pirimidinil)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 367)

[0229] 4-{6-[6-(3-bromofenilamino)-2-etil-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]-2-

piridiloxi}-1-piperidincarboxilato de *terc*-butilo

[0230] El intermedio se preparó mediante el mismo método que 4-{6-[6-(4-bromofenilamino)-3-oxo-2-(prop-2-enil)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]pirid-2-iloxi}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

[0231] 2-etil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[m-(5-pirimidinil)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-

1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 367)

[0232] A una solución agitada de 4-{6-[6-(3-bromofenilamino)-2-etil-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]-2-piridiloxi}-1-piperidinacarboxilato de *terc*-butilo (230 mg, 376 μ mol) en una mezcla de 1,4-dioxano (7 mL) y agua (2 mL), se añadieron K_2CO_3 2M (600 μ l) y hidroxil(5-pirimidinil)boranolato (46,6 mg, 376 μ mol). La masa de reacción se desgasificó durante 15 minutos.

Se añadió bis[2-(difenilfosfino)-2,4-ciclopentadien-1-uro]—dicloro-paladametano de hierro (33 mg, 0,12 eq., 45,1 μ mol) y se apretó la tapa de rosca en el tubo de sellado. El contenido se calentó hasta 100 °C y se agitó durante la noche. La masa de reacción se enfrió hasta T.A., se diluyó con ETOAc, se lavó con agua seguida por solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener una masa bruta. El material recogido (150 mg) se disolvió en DCM:TFA 4:1 v/v. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en THF anhidro (5 mL). Se añadieron formaldehído (23,4 μ L, 2 eq., 314 μ mol) y triacetoxiborohidruro de sodio (99,8 mg, 3 eq., 471 μ mol) en ese orden. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se monitoreó mediante LCMS. Después de 2 h, la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL) que se añadió por goteo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las capas orgánicas se secaron se vertieron a través de un separador de fases y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto como un polvo marrón rojizo. El material resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Gemini NX-C18, 21*150 mm, agua (TFA al 0,1 %)/acetonitrilo, gradiente durante 12 minutos, 25 ml/min). Las fracciones puras se agruparon y se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

[0233] Ejemplo 6 Síntesis de 2-etil-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[m-(5-pirimidinil)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 366)

[0234] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-etil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[m-(5-pirimidinil)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona.

[0235] Ejemplo 7 Síntesis de 2-alil-6-[m-(1-imidazolil)fenilamino]-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-

2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 365)

[0236] 4-(6-{2-alil-6-[m-(1-imidazolil)fenilamino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il}-2-piridiloxi)-1-piperidincarboxilato de terc-butilo

[0237] Se añadió mCPBA (<77 % puro) (112 mg, 0,493 mmol asumidos) en DCM (0,5 mL) a una solución agitada de 4-{6-[2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]-2-piridiloxi}-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (205 mg, 0,411 mmol) en DCM (5 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 15 minutos, el DCM se evaporó al vacío y el producto bruto se solubilizó en MeCN (5 ml). Luego se agregaron m-(1-imidazolil)anilina (65,5 mg, 0,411 mmol) y ácido metanosulfónico (79 mg, 0,822 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C en un vial cerrado. Después de 48 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó el mCPBA con NaOH 1 M (5 mL), que se añadió por goteo. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x20 mL), luego se lavó con salmuera (20 mL). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto como un polvo amarillo. El material en bruto se disolvió en DCM (5 ml), se cargó en una columna de sílice de 10 g y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 %, EtOAc: PE) para proporcionar 4-(6-{2-alil-6-[m-(1-imidazolil)fenilamino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il}-2-piridiloxi)-1-piperidincarboxilato de terc-butilo [160 mg, 62,7 %] como un sólido amarillo.

[0238] 2-alil-6-[m-(1-imidazolil)fenilamino]-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona, sal de ácido trifluoroacético

[0239] Una solución de 4-(6-{2-alil-6-[m-(1-imidazolil)fenilamino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il}-2-piridiloxi)-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (160 mg, 0,307mmol) en DCM (5 mL) se trató con TFA (2 mL) durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío y el producto bruto se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El material resultante se purificó mediante cromatografía de fase purificada (Gemini NX-C18, 21*150 mm, agua (TFA al 0,1 %)/acetonitrilo, gradiente durante 12 minutos, 25 ml/min). Las fracciones puras se agruparon y se concentraron para proporcionar 2-alil-6-[m-(1-imidazolil)fenilamino]-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona, como una sal de ácido trifluoroacético como un sólido blanco [150 mg].

[0240] 2-alil-6-[m-(1-imidazolil)fenilamino]-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona, sal de ácido trifluoroacético (Compuesto 365)

[0241] 2-alil-6-[m-(1-imidazolil)fenilamino]-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (150 mg, 0,296 mmol) se disolvió en THF anhidro (5 mL). Se agregaron formaldehído (~ 36 % puro, 44 µL, 0,591 mmol) y STAB (188 mg, 0,887 mmol) en ese orden. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se monitoreó mediante LCMS. Después de 2 h, la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL) que se añadió por goteo. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas se secaron

(MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el material bruto como un polvo amarillo. El material resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Gemini NX-C18, 21*150 mm, agua (TFA al 0,1 %)/acetonitrilo, gradiente durante 12 minutos, 25 ml/min). Las fracciones puras se agruparon y se concentraron para proporcionar 2-alil-6-[m-(1-imidazolil)fenilamino]-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona como sal de ácido trifluoroacético [26,9 mg, 28 % de rendimiento].

[0242] Ejemplo 8 Síntesis de 2-alil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[m-(1-pirazolil)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 364)

[0243] 4-(6-{3-oxo-2-(prop-2-enil)-6-[3-(pirazol-1-il)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-

tetraazainden-1-il}pirid-2-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0244] Se añadió mCPBA (<77 % puro) (114 mg, 0,493 mmol asumidos) en DCM (0,5 mL) a una solución agitada de 4-{6-[2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]-2-piridiloxi}-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (205 mg, 0,411 mmol) en DCM (5 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 15 minutos, se evaporó el DCM al vacío y el producto bruto se solubilizó en MeCN (5 ml). Luego se añadieron m-(1-pirazolil)anilina (65,4 mg, 0,411 mmol) y ácido metanosulfónico (79 mg, 0,822 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C en un vial cerrado. Después de 48 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó el mCPBA con NaOH 1 M (5 mL), que se añadió por goteo. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x20 mL), luego con 20 mL de salmuera. Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto como un polvo amarillo. El material en bruto se disolvió en DCM (5 ml), se cargó en una columna de sílice de 10 g y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 %, EtOAc: PE) para proporcionar 4-(6-{3-oxo-2-(prop-2-enil)-6-[3-(pirazol-1-il)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il}pirid-2-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo [140 mg, 58,5 %] como un sólido blanco.

[0245] 2-alil-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[m-(1-pirazolil)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona, sal de ácido trifluoroacético

[0246] Una solución de 4-(6-{3-oxo-2-(prop-2-enil)-6-[3-(pirazol-1-il)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il}pirid-2-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,275 mmol) en DCM (5 mL) se trató con TFA (2 mL) durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío y el producto bruto se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El material resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Gemini NX-C18, 21*150 mm, agua (TFA al 0,1 %)/acetonitrilo, gradiente durante 12 minutos, 25 ml/min). Las fracciones puras se agruparon y se concentraron para proporcionar 2-alil-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[m-(1-pirazolil)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona como sal de ácido trifluoroacético como un sólido blanco [140 mg].

[0247] 2-alil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[m-(1-pirazolil)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-

1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 364)

[0248] 2-alil-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[m-(1-pirazolil)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (140 mg, 0,275 mmol) se disolvió en THF anhidro (5 mL). Se agregaron formaldehído (~ 36 % puro, 40,9 µL, 0,549 mmol) y STAB (175 mg, 0,824 mmol) en ese orden. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se monitoreó mediante LCMS. Después de 2 h, la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL) que se añadió por goteo. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el material bruto como un polvo amarillo. El material resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Gemini NX-C18, 21*150 mm, agua (TFA al 0,1 %)/acetonitrilo, gradiente durante 12 minutos, 25 ml/min). Las fracciones puras se agruparon y se concentraron para proporcionar 2-alil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[m-(1-pirazolil)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona [25 mg, 27 % de rendimiento].

[0249] Ejemplo 9 Síntesis de 2-alil-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[m-(1-pirazolil)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 363)

[0250] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[m-(1-pirazolil)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona.

[0251] Ejemplo 10 Síntesis de 2-alil-6-(1-isopropil-1H-indazol-5-ilamino)-1-(6-{1-[(²H₃)metil]-4-piperidiloxi}-2-piridil)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 354)

[0252] Se añadieron metanol-d₄ (31 µl, 0,76 mmol, 4,0 equiv.) y agua (2 µl, 0,11 mmol, 0,58 equiv.) a una suspensión de peryodinano de Dess-Martin (129 mg, 0,30 mmol, 1,6 equiv.) en DCM (2 ml) a T.A. y la mezcla se agitó durante 20 min, después de lo cual se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm. La solución transparente resultante de formaldehído-d₂ (1,6 equiv.) se añadió a una solución de 1-[6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il]-2-(prop-2-en-1-il)-6-{[1-(propan-2-il)-1H-indazol-5-il]amino}-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (100 mg, 0,19 mmol, 1,0 equiv.) en THF (3 ml) seguido de la adición de triacetoxiborodeuteruro de sodio (81 mg, 0,38 mmol, 2,0 equiv.) y la mezcla se agitó a T.A. Después de 1 h, se añadió una segunda parte del formaldehído-d₂ (0,8 equiv.) preparado de la misma manera que anteriormente, seguido de triacetoxiborodeuteruro de sodio (50 mg, 0,23 mmol, 1,2 equiv.). Después de 1 h adicional, la LCMS indicó la conversión completa de la amina secundaria y la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con NaCl (15 % ac. 2 x 30 ml), se ajustó a pH 11 con NaOH ac. seguido de salmuera sat. (30 ml), se filtró a través de un separador de fases y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Gemini NX-C18, 21*150 mm, agua (TFA al 0,1 %)/acetonitrilo, gradiente durante 12 minutos, 25 ml/min) y las fracciones puras se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 91 mg de sal de TFA (73 %) como un polvo amarillo pálido.

[0253] Ejemplo 11 Síntesis de 6-(4-bifenililamino)-2-etil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 284)

[0254] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-etil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[m-(5-pirimidinil)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona.

[0255] Ejemplo 12 Síntesis de 2-etil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[m-(3-piridil)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 352)

[0256] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-etil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[m-(5-pirimidinil)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona.

[0257] Ejemplo 13 Síntesis de 2-etil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[p-(1-metil-4-pirazolil)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 277)

[0258] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-etil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[m-(5-pirimidinil)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona.

[0259] Ejemplo 14 Síntesis de 6-(4-bifenililamino)-2-etil-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 272)

[0260] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-etil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[m-(5-pirimidinil)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona.

[0261] Ejemplo 15 Síntesis de 2-etil-6-[p-(1-metil-4-pirazolil)fenilamino]-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 271)

[0262] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-etil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[m-(5-pirimidinil)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona.

[0263] Ejemplo 16 Síntesis de 2-alil-6-(m-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 269)

[0264] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona

[0265] Ejemplo 17 Síntesis de 6-(p-bromofenilamino)-2-etil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 268)

[0266] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona

[0267] Ejemplo 18 Síntesis de 6-(p-bromofenilamino)-2-etil-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-

dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 267)

[0268] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona

[0269] Ejemplo 19 Síntesis de 2-alil-6-(1-isopropil-1H-indazol-5-ilamino)-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 265)

[0270] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona para proporcionar el intermedio de base libre en bruto (282 mg) como un sólido marrón del cual se purificó 9 % mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 20 mg de sal de TFA (64 %) como un polvo amarillo pálido.

[0271] Ejemplo 20 Síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 263)

[0272] 4-(3-(2-alil-6-amino-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0273] En un matraz, se tomó 4-(3-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,755 mmol) y se añadió amoniaco en THF (5 ml, 5,00 mmol) a t.a. bajo atmósfera inerte y se agitó durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, el solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (malla de sílice 100-200 con eluyente de 80-100 % de acetato de etilo y hexano) para obtener el compuesto puro 4-(3-(2-alil-6-amino-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (260 mg, 0,346 mmol, 45,7 % de rendimiento) como un sólido marrón.

[0274] 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 263)

[0275] CuI (1,2 equivalentes) seguido por N,N'-dimetiletilendiamina (1 equivalente) se agregaron a una suspensión desgasificada agitada de 4-({6-[6-amino-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg), 4-bromo-2-metoxipiridina (1 equivalente) y carbonato de cesio (3 equivalentes) en dioxano a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta 90 °C en un vial cerrado durante la noche. Las reacciones se monitorearon mediante LCMS y se agregaron CuI y ligando adicionales según era necesario para lograr la conversión completa. La reacción se diluyó con agua y unas pocas gotas de amoníaco ac. (28 %) y luego se extrajo con acetato de etilo (×3). Las capas orgánicas combinadas se secaron mediante el uso de un separador de fases y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite. Este material se usó sin purificación adicional.

- [0276] Se añadió ácido trifluoroacético (10-20 % en volumen) a una solución agitada del material anterior (1 equivalente) en diclorometano seco (0,4 mol/L) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó hasta que se consumió el intermedio Boc-amina (15 min, LCMS), luego se repartió entre EtOAc y salmuera saturada ajustada a un pH de aproximadamente 12 con NaOH ac. La fase orgánica se filtró a través de un separador de fases y se concentró a presión reducida para obtener el intermedio en bruto como un sólido rojo. Parte de este material se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Gemini NX-C18, 21*150 mm, agua (TFA al 0,1 %)/acetonitrilo, gradiente durante 12 minutos, 25 ml/min) y las fracciones puras se liofilizaron para proporcionar el compuesto de amina como una sal de TFA.
- 10 [0277] Este material se metiló mediante el uso de un método similar al descrito para 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona. Rendimiento: 178 mg de sal de TFA (71 %) como un polvo amarillo pálido.
- [0278] **Ejemplo 21 Síntesis de 2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1-[2-(4-piperidiloxi)-4-pirimidinil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 350)**
- 15 [0279] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 157 mg de sal de TFA (62 %) como un polvo amarillo.
- [0280] **Ejemplo 22 Síntesis de 2-alil-6-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-ilamino)-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 264)**
- 20 [0281] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 15 mg de sal de TFA (61 %) como un polvo amarillo.
- [0282] **Ejemplo 23 Síntesis de 2-etil-6-[m-(1-metil-4-pirazolil)fenilamino]-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 340)**
- 25 [0283] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-etil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[m-(5-pirimidinil)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona.
- [0284] **Ejemplo 24 Síntesis de 6-(3-bifenililamino)-2-etil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 339)**
- 30 [0285] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-etil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[m-(5-pirimidinil)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona.
- [0286] **Ejemplo 25 Síntesis de 6-(3-bifenililamino)-2-etil-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 338)**
- 35 [0287] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-etil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[m-(5-pirimidinil)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-

tetraazainden-3-ona.

[0288] Ejemplo 26 Síntesis de 2-alil-6-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-ilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 260)

[0289] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 65 mg de sal de TFA (62 %) como un polvo amarillo pálido.

[0290] Ejemplo 27 Síntesis de 2-alil-6-(6-metoxi-3-piridilamino)-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 251)

[0291] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona.

[0292] Ejemplo 28 Síntesis de 2-alil-6-(6-metoxi-3-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 250)

[0293] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona.

[0294] Ejemplo 29 Síntesis de 2-alil-6-(1,3,3a-triaza-5-indenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 249)

[0295] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 26 mg de sal de TFA (56 %) como un polvo amarillo pálido.

[0296] Ejemplo 30 Síntesis de 2-alil-6-(1-isopropil-1H-indazol-5-ilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 248)

[0297] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 260 mg de sal de TFA (81 %) como un polvo amarillo pálido.

[0298] Ejemplo 31 Síntesis de 2-alil-6-(1,3,3a-triaza-5-indenilamino)-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 245)

[0299] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 53 mg de sal de TFA (22 %) como un polvo amarillo.

[0300] Ejemplo 32 Síntesis de 2-alil-6-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 208)

[0301] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 58 mg de sal de TFA (64 %) como un polvo amarillo pálido.

[0302] Ejemplo 33 Síntesis de 2-alil-6-(6-isoquinolilamino)-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 244)

[0303] 4-{6-[2-alil-6-(6-isoquinolilamino)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]-2-piridiloxi}-1-piperidincarboxilato de terc-butilo

5 **[0304]** Se mezclaron 4-[6-(2-alil-6-amino-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il)-2-piridiloxi]-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,214 mmol), 6-bromoisoquinolina (46,4 mg, 0,214 mmol) y Cs_2CO_3 (209 mg, 3 eq.) y se agitaron bajo nitrógeno en dioxano (3 mL) durante 15 min. Se añadió una cantidad catalítica de CuI (48,9 mg, 1,2 eq.) y 1,2-bis(metilamino)etano como ligando (18,9 mg, 0,214 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 h. El progreso
10 de la reacción se observó mediante LCMS. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el residuo en bruto se inactivó con una solución acuosa saturada de amoníaco para eliminar CuI. Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL) y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4 anhidro) y el solvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en MeCN (2 ml) y se cristalizó durante 1 h mediante la adición lenta de agua (2 ml). Esto
15 proporcionó 4-{6-[2-alil-6-(6-isoquinolilamino)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]-2-piridiloxi}-1-piperidincarboxilato de terc-butilo [33 mg, 30 % de rendimiento] como un sólido blancuzco. LCMS (ESI+), m/z hallada: 596.

[0305] 2-alil-6-(6-isoquinolilamino)-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 244)

20 **[0306]** Una solución de 4-{6-[2-alil-6-(6-isoquinolilamino)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]-2-piridiloxi}-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (33 mg, 0,055mmol) en DCM (2 mL) se trató con TFA (0,5 mL) durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío y el producto bruto se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. El material resultante se purificó por cristalización en MeCN (2 ml) durante 1 h al añadir lentamente
25 agua (2 ml). Esto proporcionó 2-alil-6-(6-isoquinolilamino)-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona como un sólido amarillo [30 mg].

[0307] Ejemplo 34 Síntesis de 2-alil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-(7-quinolilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 335)

[0308] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis
30 de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona.

[0309] Ejemplo 35 Síntesis de 2-alil-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-(6-quinolilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 242)

[0310] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis
35 de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona.

[0311] Ejemplo 36 Síntesis de 2-alil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-(6-quinoxalinilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 241)

[0312] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona.

[0313] Ejemplo 37 Síntesis de 2-alil-6-(7-isoquinolilamino)-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 240)

[0314] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona.

[0315] Ejemplo 38 Síntesis de 2-alil-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-(6-quinoxalinilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 239)

[0316] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona.

[0317] Ejemplo 39 Síntesis de 1-{6-[(S)-1-metil-3-piperidiloxi]-2-piridil}-2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 332)

[0318] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 61 mg de sal de TFA (82 %) como un polvo amarillo pálido.

[0319] Ejemplo 40 Síntesis de 2-alil-6-(5-fluoro-3-piridilamino)-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 329)

[0320] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 157 mg de sal de TFA (62 %) como un polvo amarillo. Rendimiento: 10 mg sal de TFA (46 %).

[0321] Ejemplo 41 Síntesis de 6-(1,3a-diaza-5-indenilamino)-2-alil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 328)

[0322] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 70 mg de sal de TFA (80 %) como un sólido amarillo.

[0323] Ejemplo 42 Síntesis de 2-alil-6-(5-fluoro-3-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 327)

[0324] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 157 mg de sal de TFA (62 %) como un polvo amarillo.

Rendimiento: 125 mg de sal de TFA (83 %) como un sólido amarillo.

[0325] Ejemplo 43 Síntesis de 2-alil-6-(7-isoquinolilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 326)

[0326] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona.

[0327] Ejemplo 44 Síntesis de 6-(1,3a-diaza-5-indenilamino)-2-alil-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 324)

[0328] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 100 mg sal de TFA (42 %).

[0329] Ejemplo 45 Síntesis de 2-alil-6-(5-cloro-3-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 323)

[0330] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona.

[0331] Ejemplo 46 Síntesis de 2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1-[6-(1-propil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 322)

[0332] El 2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona se preparó con un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona.

[0333] Se añadió propanol (37,7 µL, 0,502 mmol) a una suspensión de peryodinano de Dess-Martin (63,9 mg, 0,151 mmol) en DCM (4 mL) seguido de 9 µl de H₂O. La mezcla se agitó durante 30 minutos hasta que se convirtió en una suspensión blanca que se filtró. Se añadieron 2 ml de la solución filtrada a una solución agitada a temperatura ambiente de 2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (50 mg, 0,1 mmol) en 2 ml de THF. Se añadió STAB (63,9 mg, 0,301 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con una mezcla de salmuera ligeramente básica con NaOH (2x20 ml). La fase orgánica se secó a través de un separador de fases, y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó con cromatografía de fase inversa (Gemini NX-C18, 21*150 mm, agua (TFA al 0,1 %)/acetonitrilo, gradiente durante 12 minutos, 25 ml/min). Las fracciones puras se agruparon y se concentraron para proporcionar 2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1-[6-(1-propil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona como una sal de ácido trifluoroacético (26 mg).

[0334] Ejemplo 47 Síntesis de 2-alil-1-[6-(1-etil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 321)

[0335] EtOH (29,3 μ L, 0,502 mmol) se agregó a una suspensión de peryodinano de Dess-Martin (63,9 mg, 0,151 mmol) en DCM (4 mL) seguido por 9 μ L H₂O. La mezcla se agitó durante 30 min hasta que se volvió una suspensión que se filtró. 2 ml de solución filtrada se agregaron a una solución agitada a temperatura ambiente de 2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (50 mg, 0,1 mmol) en 2 ml de THF. Se agregó STAB (42,6 mg, 0, 201 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con una mezcla de salmuera ligeramente básica con NaOH (2x20 ml). La fase orgánica se secó a través de un separador de fases, y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó con cromatografía de fase inversa (Gemini NX-C18,21*150 mm, agua (TFA al 0,1 %)/acetonitrilo, gradiente durante 12 minutos, 25 ml/min). Las fracciones puras se agruparon y se concentraron para proporcionar 2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1-[6-(1-propil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona como una sal de ácido trifluoroacético (25 mg).

[0336] Ejemplo 48 Síntesis de 2-alil-6-(1,2-bencisotiazol-5-ilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 320)

[0337] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 58 mg de sal de TFA (64 %) como un polvo amarillo pálido.

[0338] Ejemplo 49 Síntesis de 2-alil-1-[m-(1-metil-4-piperidiloxi)fenil]-6-(2-metil-4-piridilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 219)

[0339] A una solución agitada de 2-alil-6-((2-metilpiridin-4-il)amino)-1-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (350 mg, 0,765 mmol) en THF (5 ml), se le añadió formaldehído (310 mg, 3,82 mmol) a 25 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 min. A continuación, se añadió STAB (486 mg, 2,295 mmol) en partes. Después de completarse la adición de STAB, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 minutos. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Luego, la mezcla de reacción se inactivó con TFA, seguido de NH₃ en MeOH diluido con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃, se secaron sobre Na₂SO₄anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto puro 2-alil-1-(3-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-6-((2-metilpiridin-4-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (66 mg, 0,136 mmol, 17,75 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0340] Ejemplo 50 Síntesis de 2-alil-6-(p-fluorofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-azepaniloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 317)

[0341] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-

tetraazainden-3-ona

[0342] Ejemplo 51 Síntesis de 2-alil-6-(2-metil-1,3-benzoxazol-5-ilamino)-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 232)

[0343] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 13.5 mg de sal de TFA (50 %) como un polvo amarillo.

[0344] Ejemplo 52 Síntesis de 2-alil-6-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-ilamino)-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 316)

[0345] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 17.6 mg de sal de TFA (65 %) como un polvo amarillo.

[0346] Ejemplo 53 Síntesis de 2-alil-6-(2-metil-1,3-benzoxazol-5-ilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 231)

[0347] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 19 mg de sal de TFA (80 %) como un polvo amarillo pálido.

[0348] Ejemplo 54 Síntesis de 2-alil-6-(2-metil-4-piridilamino)-1-[m-(4-piperidiloxi)fenil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 222)

[0349] *4-(3-bromofenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

[0350] A una solución agitada de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (7,48 g, 37,1 mmol) en DMF (50 ml) se añadió NaH (2,285 g, 57,1 mmol) a 0 °C en atmósfera inerte y se agitó durante 1 hora a 50 °C. Posteriormente, el matraz se enfrió hasta temperatura ambiente y se disolvió 1-bromo-3-fluorobenceno (5 g, 28,6 mmol) en DMF (10 ml) y se añadió a la masa de reacción y se agitó durante 3 h a 70 °C. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante LCMS y TLC. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc (500 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (malla de sílice 100-200 con un eluyente de 10-20 % de acetato de etilo y hexano) para proporcionar 4-(3-bromofenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (6,8 g, 14,89 mmol, 52,1 % de rendimiento) como un líquido gomoso amarillo. LCMS m/z hallada: 300,0 (M-56).

[0351] *N-(6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)-2-ciano-N-metilacetamida*

[0352] Una solución agitada de 2-alil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (420 mg, 1,890 mmol), 4-(3-bromofenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (808 mg, 2,268 mmol), K₂CO₃ (783 mg, 5,67 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (0,203 ml, 1,890 mmol) en dioxano (5 ml) se desgasificó durante 20 minutos a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte. Se añadió CuI (359

mg, 1,890 mmol) y la mezcla se desgasificó nuevamente durante 5 minutos y luego se agitó durante 16 h a 110 °C. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con MeOH al 10 % en DCM (150 mL). Las fracciones recolectadas se concentraron a presión reducida para obtener un compuesto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂/malla 230-400; 20-50 % de acetato de etilo-éter de pet.) para proporcionar 4-(3-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (65 mg, 0,108 mmol, 5,74 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0353] *terc-butil-4-(3-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato*

[0354] A una solución agitada de 4-(3-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,121 mmol) en DCM (2 ml) se añadió m-CPBA (41,6 mg, 0,241 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de bicarbonato de sodio y luego se extrajo con MeOH al 10 % en DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar terc-butil-4-(3-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato en bruto (60 mg, 0,113 mmol, 94 % de rendimiento). Este compuesto en bruto, como estaba, se lleva a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

[0355] *terc-butil-4-(3-(2-alil-6-amino-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato*

[0356] En un matraz, se cargó 4-(3-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,755 mmol) y amoniaco en THF (5 ml, 5,00 mmol) a t.a. bajo atmósfera inerte y se agitó durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, el solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (malla de sílice 100-200 con eluyente de 80-100 % de acetato de etilo y hexano) para proporcionar 4-(3-(2-alil-6-amino-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (260 mg, 0,346 mmol, 45,7 % de rendimiento) como un sólido marrón.

[0357] *terc-butil-4-(3-(2-alil-6-((2-metilpiridin-4-il)amino-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato*

[0358] Una solución agitada de 4-(3-(2-alil-6-amino-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,643 mmol), 4-bromo-2-metilpiridina (133 mg, 0,772 mmol), K₂CO₃ (267 mg, 1,929 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (56,6 mg, 0,643 mmol) en dioxano (4 ml) se desgasificó con N₂ durante 30 minutos. A esta mezcla se le agregó yoduro de

cobre(I) (122 mg, 0,643 mmol) y la mezcla se desgasificó nuevamente durante 5 minutos. La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h. Se monitoreó el avance de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se filtró a través de celite y el compuesto bruto se lavó con acetato de etilo (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío para obtener el compuesto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (malla de sílice 100-200 con eluyente de 80-100 % de acetato de etilo y hexano) para proporcionar 4-(3-(2-alil-6-((2-metilpiridin-4-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,208 mmol, 32,4 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS m/z hallada: 558,5 (M+H).

[0359] 2-alil-6-((2-metilpiridin-4-il)amino)-1-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 222)

[0360] A una solución agitada de 4-(3-(2-alil-6-((2-metilpiridin-4-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,071 mmol) en dioxano (1 ml) se le agregó HCl en dioxano (0,2 ml, 0,800 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera inerte. La mezcla entonces se agitó durante 16 h a t.a. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de completar la reacción, el solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto en bruto que se lavó con n-hexano, y el compuesto en bruto obtenido se purificó luego por HPLC preparativa (columna: X-select CSH C18, fase móvil A: agua (con 0,1 % AA), fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo - 15,0 mL/min, Rt-12,8) para proporcionar 2-alil-6-((2-metilpiridin-4-il)amino)-1-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (14 mg, 0,030 mmol, 42,65 % de rendimiento).

[0361] Ejemplo 55 Síntesis de 2-alil-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-(3-piridilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 230)

[0362] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 93 mg como polvo blanco.

[0363] Ejemplo 56 Síntesis de 2-alil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-(3-piridilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 229)

[0364] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 96 mg de sal de TFA (87 %) como un polvo amarillo pálido.

[0365] Ejemplo 57 Síntesis de 2-alil-1-[6-(4-azepaniloxi)-2-piridil]-6-(p-fluorofenilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 315)

[0366] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona

[0367] Ejemplo 58 Síntesis de 2-alil-6-(1,2-bencisotiazol-5-ilamino)-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 228)

[0368] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona

[0369] Ejemplo 59 Síntesis de 2-alil-1-[2-(1-metil-4-piperidilamino)-4-pirimidinil]-6-[p-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 314)

[0370] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona. Rendimiento: 49 mg de sal de TFA (57 %) como un polvo blanco.

[0371] Ejemplo 60 Síntesis de 2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1-[2-(1-metil-4-piperidilamino)-4-pirimidinil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 313)

[0372] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona. Rendimiento: 24.5 mg de sal de TFA (40 %) como un polvo amarillo.

[0373] Ejemplo 61 Síntesis de 2-alil-6-(p-fluorofenilamino)-1-[2-(1-metil-4-piperidilamino)-4-pirimidinil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 312)

[0374] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona. Rendimiento: 40 mg de sal de TFA (54 %) como un polvo blanco.

[0375] Ejemplo 62 Síntesis de 2-alil-1-[m-(1-metil-4-piperidiloxi)fenil]-6-(1-metil-4-pirazolilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 221)

[0376] 4-(3-(2-alil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0377] A una solución agitada de 4-(3-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,151 mmol) en ácido acético (3 mL) se añadió 1-metil-1H-pirazol-4-amina (14,67 mg, 0,151 mmol) a 25 °C, luego la mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de completar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se diluyó con bicarbonato de sodio al 10 % ac. y luego se extrajo con MeOH al 10 % en DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó mediante el uso de cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200 a un eluyente de 5-10 % de MeOH en DCM) para proporcionar 4-(3-(2-alil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,082 mmol, 54,5 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS m/z hallada: 547,6 (M+1).

[0378] 2-alil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-1-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0379] A una solución agitada de 4-(3-(2-alil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,110 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le agregó HCl 4M (0,329 mL, 1,317 mmol) en dioxano a 0 °C bajo una atmósfera inerte. Entonces la masa de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 8 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se concentró a presión reducida para producir el residuo bruto, compuesto que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: X-select CSH C18, fase móvil A: agua (con FA al 0,1 %), fase móvil B: acetonitrilo (con FA al 0,1 %), velocidad de flujo-15,0 mL/Min, Rt-12,8) para proporcionar 2-alil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-1-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (8 mg, 0,018 mmol, 16 % de rendimiento) como un sólido marrón.

[0380] 2-alil-1-[m-(1-metil-4-piperidiloxi)fenil]-6-(1-metil-4-pirazolilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 221)

[0381] A una solución agitada de 2-alil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-1-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (100 mg, 0,224 mmol) en THF (5 mL) se le agregó formaldehído ac. al 37 % (0,083 mL, 1,120 mmol) a 25 °C, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Luego se añadió STAB (142 mg, 0,672 mmol) en partes. Después de completarse la adición de STAB, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante UPLC. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con TFA y, a continuación, con amoníaco en MeOH. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: X-select CSH C18, fase móvil A: acetato de amonio en agua, fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo: 15,0 ml/min, Rt-10,8) para proporcionar 2-alil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-1-(3-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona.

[0382] Ejemplo 63 Síntesis de 2-alil-6-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-ilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 311)

[0383] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 184 mg de sal de TFA (84 %) como un polvo amarillo pálido.

[0384] Ejemplo 64 Síntesis de 1-{m-[N-metil(1-metil-4-piperidil)amino]fenil}-2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 225)

[0385] 2-alil-6-(metiltio)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0386] A una solución agitada de 2-alil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (1,2

g, 5,40 mmol) en diclorometano (15 mL) se le añadió ácido 3-nitrofenilborónico (1,352 g, 8,10 mmol), carbonato de sodio (1,707 g, 16,20 mmol) y acetato de cobre (II) (0,49 g, 2,70 mmol) seguido de piridina (0,169 g, 1,080 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de completarse la reacción, la mezcla se filtró a través de celite y se lavó con MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (malla de sílice 100-200 con eluyente de 70-100 % de acetato de etilo y hexano) para proporcionar 2-alil-6-(metiltio)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (700 mg, 1,794 mmol, 33,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z hallada: 344,2 (M+H).

[0387] 2-alil-6-(metilsulfonil)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0388] A una solución agitada de 2-alil-6-(metiltio)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (50 mg, 0,146 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió mCPBA (53,7 mg, 0,218 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Una vez que finalizó la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con solución de al 10 % ac. (10 mL) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto 2-alil-6-(metilsulfonil)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (30 mg, 0,024 mmol, 16,47 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. Este compuesto bruto se tomó como estaba para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0389] 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0390] A una solución agitada de 2-alil-6-(metilsulfonil)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (0,7 g, 2,039 mmol) en AcOH (5 mL) se le añadió 1-metil-1H-indazol-5-amina (0,3 g, 2,039 mmol) y se dejó agitar durante 16 h a temperatura ambiente. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Una vez completada la reacción, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se inactivó con solución acuosa de bicarbonato de sodio ac. al 10 % (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 X 300 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (malla de sílice 100-200 con eluyente de 10-20 % de acetato de etilo y hexano) para proporcionar 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (600 mg, 1,221 mmol, 66,51 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[0391] (2-alil-1-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)(1-metil-1H-indazol-5-

il)carbamato de terc-butilo

[0392] A una solución agitada de 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (0,2 g, 0,452 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió TEA (0,452 mmol) y anhídrido de Boc (0,148 g, 0,678 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de hidrógeno. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto (2-alil-1-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)(1-metil-1H-indazol-5-il)carbamato de terc-butilo (250 mg, 0,424 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z hallada: 443,4 (M-100).

[0393] *(2-alil-1-(3-aminofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)(1-metil-1H-indazol-5-il)carbamato de terc-butilo*

[0394] A una solución agitada de (2-alil-1-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)(1-metil-1H-indazol-5-il)carbamato de terc-butilo (250 mg, 0,461 mmol) en EtOH (3,0 mL) y agua (10 mL) se le añadió hierro (257 mg, 4,61 mmol) y NH₄Cl (246 mg, 4,61 mmol) y la mezcla se dejó agitar durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (malla de gel de sílice 100-200 con eluyente de 50-80 % de acetato de etilo y hexano) para proporcionar (2-alil-1-(3-aminofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)(1-metil-1H-indazol-5-il)carbamato de terc-butilo (0,150 g, 0,234 mmol, 50,8 % de rendimiento) como un compuesto sólido marrón. LCMS m/z hallada: 513,4 (M+H).

[0395] *terc-butil-(2-allil-1-(3-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)(1-metil-1H-indazol-5-il)carbamato*

[0396] A una solución agitada de (2-alil-1-(3-aminofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)(1-metil-1H-indazol-5-il)carbamato de terc-butilo (0,15 g, 0,293 mmol), 1-metilpiperidin-4-ona (0,033 g, 0,293 mmol) en dicloroetano (5 mL) se le añadió AcOH (1 mL) bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y luego se enfrió a 0 °C. Se añadió STAB (0,311 g, 0,293 mmol) y la mezcla se dejó agitar durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (malla de sílice 100-200 con eluyente de 0-

20 % MeOH y DCM) para proporcionar (2-alil-1-(3-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)(1-metil-1H-indazol-5-il)carbamato de terc-butilo (140 mg, 0,204 mmol, 69,8 % de rendimiento) como un compuesto sólido amarillo.

[0397] *terc-butil-(2-alil-1-(3-(metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-*

pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)(1-metil-1H-indazol-5-il)carbamato

[0398] A una solución agitada de (2-alil-1-(3-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)(1-metil-1H-indazol-5-il)carbamato de terc-butilo (0,130 g, 0,213 mmol) en THF (2 mL) se le agregó NaH (0,012 g, 0,533 mmol) y la mezcla se dejó agitar durante 30 min a 0 °C bajo atmósfera inerte. Luego se añadió MeI (0,030 g, 0,213 mmol) y la mezcla se dejó agitar durante 16 h a temperatura ambiente. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto (2-alil-1-(3-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)(1-metil-1H-indazol-5-il)carbamato de terc-butilo (120 mg) como un sólido amarillo. El compuesto bruto se tomó como estaba para la siguiente etapa sin purificación.

[0399] *2-alil-1-(3-(metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 225)*

[0400] A una solución agitada de (2-alil-1-(3-(metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)(1-metil-1H-indazol-5-il)carbamato de terc-butilo (90 mg, 0,144 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó HCl 4 M en 1,4dioxano (0,3 mL, 1,200 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el residuo bruto, compuesto que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: X-select CSH C18, fase móvil A: 0,1 % de ácido fórmico en agua, fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo:15.0mL/Min, Rt-10,8) para proporcionar 2-alil-1-(3-(metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (7,7 mg, 0,015 mmol, 10,09 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0401] **Ejemplo 65 Síntesis de 2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1-[m-(1-metil-4-piperidiloxi)fenil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 220)**

[0402] A una solución agitada de 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (210 mg, 0,423 mmol) en THF (5 mL) se le agregó formaldehído ac. al 37 % (172 mg, 2,114 mmol) a 25 °C, y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. A continuación, se añadió STAB (269 mg, 1,269 mmol) en partes. Después de completarse la adición de STAB, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante UPLC. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se

inactivó con TFA y, a continuación, con amoníaco en MeOH. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM. El extracto orgánico combinado se lavó con bicarbonato de sodio ac., se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(3-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (21,22 mg, 0,040 mmol, 9,53 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0403] Ejemplo 66 Síntesis de p-{2-etil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-6-ilamino}benzonitrilo (Compuesto 310)

[0404] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 37.1 mg (44 %).

[0405] Ejemplo 67 Síntesis de 2-alil-6-(1-benzofuran-5-ilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 309)

[0406] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 154 mg de sal de TFA (84 %) como un polvo amarillo pálido.

[0407] Ejemplo 68 Síntesis de 2-alil-6-(1-benzofuran-6-ilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 308)

[0408] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 114 mg de sal de TFA (62 %) como un polvo amarillo pálido.

[0409] Ejemplo 69 Síntesis de 2-alil-6-(2H-1,3-benzodioxol-5-ilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 307)

[0410] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 130 mg de sal de TFA (70 %) como un polvo amarillo pálido.

[0411] Ejemplo 70 Síntesis de m-{2-alil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-6-ilamino}benzonitrilo (Compuesto 305)

[0412] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 25 mg (27 %).

[0413] Ejemplo 71 Síntesis de 2-alil-6-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 303)

[0414] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-

tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 19 mg de sal de TFA (80 %) como un polvo amarillo pálido.

[0415] Ejemplo 72 Síntesis de p-{2-etil-3-oxo-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-6-ilamino}benzonitrilo (Compuesto 302)

[0416] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona mediante el uso de p-bromobenzonitrilo y 4-[(6-{6-amino-2-etil-3-oxo-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}piridin-2-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Rendimiento: 7.8 mg (9 %).

[0417] Ejemplo 73 Síntesis de p-{2-alil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-6-ilamino}benzonitrilo (Compuesto 301)

[0418] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona mediante el uso de p-bromobenzonitrilo.

[0419] Ejemplo 74 p-{2-alil-3-oxo-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-6-ilamino}benzonitrilo (Compuesto 300)

[0420] 4-{6-[2-alil-6-(p-cianofenilamino)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]-2-piridiloxi}-1-piperidincarboxilato

[0421] Se mezclaron -4-[6-(2-alil-6-amino-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il)-2-piridiloxi]-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,428 mmol), p-bromobenzonitrilo (155,8 mg, 0,856 mmol) y Cs₂CO₃ (418 mg, 3 equiv.) y se agitaron bajo nitrógeno en dioxano (5 mL) durante 15 min. Se añadió una cantidad catalítica de CuI (252,6 mg, 3,1 eq.) y 1,2-bis(metilamino)etano como ligando (41,5 mg, 0,471 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 48 h. El progreso de la reacción se observó mediante LCMS. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el residuo en bruto se inactivó con una solución acuosa saturada de amoníaco, se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL) y se lavó con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄ anhidro) y el solvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en MeCN (5 ml) y el producto se cristalizó durante 1 h mediante la adición lenta de agua (5 ml). El material en bruto sólido marrón pálido se disolvió en DCM (5 ml), se cargó en una columna de sílice de 10 g y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 %, EtOAc: PE) para proporcionar 4-{6-[2-alil-6-(p-cianofenilamino)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]-2-piridiloxi}-1-piperidincarboxilato de terc-butilo [175 mg, 72 % de rendimiento] como un sólido amarillo.

[0422] p-{2-alil-3-oxo-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-6-ilamino}benzonitrilo como una sal de ácido trifluoroacético (Compuesto 300)

[0423] Una solución de 4-{6-[2-alil-6-(p-cianofenilamino)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]-2-piridiloxi}-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (175 mg, 0,308mmol) en DCM (3 mL) se trató con TFA (1,5 mL) durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío y el producto bruto se

disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El material resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Gemini NX-C18, 21*150 mm, agua (TFA al 0,1 %)/acetonitrilo, gradiente durante 12 minutos, 25 ml/min). Las fracciones puras se agruparon y se concentraron para proporcionar p-{2-alil-3-oxo-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-6-ilamino}benzonitrilo, como una sal de ácido trifluoroacético como un sólido blanco [165 mg].

[0424] Ejemplo 75 2-alil-6-(1,2-bencisoxazol-6-ilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 299)

[0425] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 55 mg (42 %) como un polvo blanco.

[0426] Ejemplo 76 2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1-[m-(4-piperidiloxi)fenil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 223)

[0427] *terc-butil-4-(3-bromofenoxi)piperidin-1-carboxilato*

[0428] A una solución agitada de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (7,48 g, 37,1 mmol) en DMF (50 mL) se añadió NaH (2,285 g, 57,1 mmol) a 0 °C en atmósfera inerte y entonces esta mezcla se agitó durante 1 h a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió una solución de 1-bromo-3-fluorobenceno (5 g, 28,6 mmol) disuelta en DMF (5 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante LCMS y TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo en acetato de etilo (2X 400 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (500 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrado y concentrado a presión reducida para obtener un compuesto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (malla de sílice 100-200 con un eluyente de 10-20 % de acetato de etilo y hexano) para proporcionar 4-(3-bromofenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,8 g, 14,89 mmol, 52,1 % de rendimiento) como líquido gomoso amarillo. El producto aislado se tomó como estaba para la siguiente etapa.

[0429] *terc-butil-4-(3-(2-alil-6-(metilsultio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato*

[0430] Una solución agitada de 4-(3-bromofenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (481 mg, 1,350 mmol), 2-alil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (250 mg, 1,125 mmol), K₂CO₃ (466 mg, 3,37 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (99 mg, 1,125 mmol) en dioxano (10 mL) se desgasificó durante 20 min a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte. Se agregó CuI (214 mg, 1,125 mmol) y la mezcla se desgasificó nuevamente durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Tras la finalización de la reacción, se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se filtró a través de una

almohadilla de celite. La fracción orgánica recogida se concentró a presión reducida para obtener el compuesto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂/malla 230-400; 20-50 % de acetato de etilo-éter de pet.) para proporcionar 4-(3-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,154 mmol, 13,72 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0431] *terc-butil-4-(3-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato*

[0432] A la solución agitada de 4-(3-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,161 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió m-CPBA (55,5 mg, 0,322 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, se inactivó con una solución de bicarbonato de sodio y luego se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida para proporcionar 4-(3-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (85 mg, 0,053 mmol, 32.9 % de rendimiento). Este compuesto se tomó como estaba para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0433] *terc-butil-4-(3-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato*

[0434] A la solución agitada de 4-(3-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (65 mg, 0,123 mmol) en AcOH (3 mL) se le agregó 1-metil-1H-indazol-5-amina (18,06 mg, 0,123 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se inactivó con una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2X 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de Na₂SO₄, entonces se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂/malla 230-400; 0-20 % de MeOH-DCM) para proporcionar 4-(3-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg). El producto aislado se tomó como estaba para la siguiente etapa.

[0435] *2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 223)*

[0436] A una solución agitada de 4-(3-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,050 mmol) en dioxano (1 mL) se le agregó HCl 4M en Dioxano (0,2 ml) a 0 °C bajo atmósfera inerte, y la mezcla entonces se agitó durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de completar la reacción, el solvente se evaporó a presión reducida y se lavó con n-hexano

(2X 5 mL) y entonces se purificó mediante HPLC preparativa (columna: X-select CSH C18, fase móvil A: agua (con AA al 0,1 %), fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo-15,0 mL/Min, Rt-12,8) para proporcionar 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (4 mg, 7,97 µmol, 15,86 % de rendimiento) como un sólido marrón.

[0437] Ejemplo 77 2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1-[m-(1-metil-4-piperidilamino)fenil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 226)

[0438] 2-alil-6-(metiltio)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0439] A una solución agitada de 2-alil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (1,1,2 g, 5,40 mmol) en dicloroetano (15 mL) se le añadió ácido 3-nitrofenilborónico (1,352 g, 8,10 mmol), carbonato de sodio (1,707 g, 16,20 mmol) y acetato de cobre (II) (0,490 g, 2,70 mmol) seguido de piridina (0,169 g, 1,080 mmol) a temperatura ambiente y la temperatura se elevó hasta 70 °C y se agitó durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y entonces se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (malla de sílice 100-200 con eluyente de 70-100 % de acetato de etilo y hexano) para proporcionar 2-alil-6-(metiltio)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (700 mg, 1,794 mmol, 33,2 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0440] 2-alil-6-(metilsulfonil)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0441] A una solución agitada de 2-alil-6-(metiltio)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (50 mg, 0,146 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió *m*CPBA (53,7 mg, 0,218 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte y se continuó agitando durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Una vez que finalizó la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio al 10 % ac. (10 mL) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto 2-alil-6-(metilsulfonil)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (30 mg, 0,024 mmol, 16,47 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. Este compuesto en bruto, como estaba, se lleva a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

[0442] 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0443] A una solución agitada de 2-alil-6-(metiltio)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (0,7 g, 2,039 mmol) en AcOH (5 mL) se le agregó 1-metil-1H-indazol-5-amina (0,3 g, 2,039 mmol) y se dejó agitar durante 16 h a temperatura ambiente. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Después de que se completó la reacción, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se inactivó con sodio de bicarbonato de sodio al 10 % ac. (100 mL).

La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2X 300 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (malla de gel de sílice 100-200 con eluyente de 10-20 % de acetato de etilo y hexano) para proporcionar 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (600 mg, 1,221 mmol, 66,51 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[0444] *2-alil-1-(3-aminofenil)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[0445] A una solución agitada de 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (50 mg, 0,113 mmol) en EtOH (3,0 mL) y agua (10 mL) se le agregó hierro (63,1 mg, 1,130 mmol) y NH₄Cl (60,4 mg, 1,130 mmol) y la temperatura se elevó a 60 °C y la mezcla se agitó durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (malla de sílice 100-200 con eluyente de 50-80 % de acetato de etilo y hexano) para proporcionar 2-alil-1-(3-aminofenil)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (200 mg, 0,023 mmol, 20,38 % de rendimiento) como un compuesto sólido blanco.

[0446] *2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(3-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 226):*

[0447] A una solución agitada de 2-alil-1-(3-aminofenil)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (0,2 g, 0,485 mmol) y 1-metilpiperidin-4-ona (55 mg, 0,485 mmol) se le agregó AcOH (1 mL) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se dejó agitar durante 2 h. Entonces se enfrió hasta 0 °C y se agregó STAB (0,617 g, 2,91 mmol) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo en DCM (2X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: X-select CSH C18, fase móvil A: 0,1 % de ácido fórmico en agua, fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo:15,0mL/min, Rt-10,8) para proporcionar 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(3-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (14 mg, 0,026 mmol, 5,44 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0448] **Ejemplo 78** *2-etil-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-m-toluidino-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 298)*

[0449] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis

de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 55 mg (42 %) como un polvo blanco. Rendimiento: 92,5 mg, 80 % como un sólido blancuzco.

[0450] Ejemplo 79 2-etil-6-(p-fluorofenilamino)-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 297)

[0451] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 55 mg (42 %) como un polvo blanco. Rendimiento: 50,0 mg, 43 % como sólidos blancuzcos.

[0452] Ejemplo 80 2-alil-6-(1-metil-4-pirazolilamino)-1-[m-(4-piperidiloxi)fenil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 224)

[0453] *terc-butil-4-(3-(2-alil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato*

[0454] A una solución agitada de 4-(3-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,151 mmol) en ácido acético (3 mL) se le agregó 1-metil-1H-pirazol-4-amina (14,67 mg, 0,151 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de completar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se diluyó con bicarbonato de sodio al 10 % ac. y luego se extrajo con MeOH al 10 % en DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó mediante el uso de cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200 a un eluyente de 5-10 % de MeOH en DCM) para proporcionar 4-(3-(2-alil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,082 mmol, 54,5 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0455] *2-alil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-1-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 224)*

[0456] A una solución agitada de 4-(3-(2-alil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,110 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le agregó HCl 4M (0,329 mL, 1,317 mmol) en dioxano a 0 °C bajo una atmósfera inerte. Se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 8 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la reacción se concentró a presión reducida para producir el producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: X-select CSH C18, fase móvil A: agua (con FA al 0,1 %), fase móvil B: acetonitrilo (con FA al 0,1 %), velocidad de flujo-15,0 mL/Min, Rt-12,8) para proporcionar 2-alil-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-1-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (8 mg, 0,018

mmol, 16 % de rendimiento) como un sólido marrón.

[0457] Ejemplo 81 2-alil-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[p-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 227)

[0458] *terc-butil-4-(6-{2-alil-3-oxo-6-[p-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-*

tetraazainden-1-il}-2-piridiloxi)-1-piperidincarboxilato

[0459] Se añadió mCPBA (<77 % puro) (166 mg, 0,722 mmol asumidos) en DCM (0,5 mL) a una solución agitada de 4-{6-[2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]-2-piridiloxi}-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,602 mmol) en DCM (2.5 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 15 minutos, se concentró el DCM al vacío y el producto bruto se solubilizó en MeCN (3 ml). Entonces se agregó p-(2,2,2-trifluoroetoxi)anilina (115 mg, 0,602 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C en un vial cerrado. Después de 18 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó el mCPBA con NaOH 1 M (5 mL), que se añadió por goteo. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x20 mL) y se lavó con salmuera (20 mL). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar un polvo amarillo. El material en bruto se disolvió en DCM (5 ml), se cargó en una columna de sílice de 10 g y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 %, EtOAc: PE) para proporcionar 4-(6-{2-alil-3-oxo-6-[p-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il}-2-piridiloxi)-1-piperidincarboxilato de terc-butilo [210 mg, 94 %] como un sólido amarillo pálido.

[0460] *2-alil-6-[p-(2-fluoroetoxi)fenilamino]-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-*

tetraazainden-3-ona, sal de ácido trifluoroacético (Compuesto 227)

[0461] A una solución de 4-(6-{2-alil-3-oxo-6-[p-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il}-2-piridiloxi)-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (210 mg, 0,360 mmol) en DCM (5 mL) se trató con TFA (2,5 mL) durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío y el producto bruto se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El material resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Gemini NX-C18, 21*150 mm, agua (TFA al 0,1 %)/acetonitrilo, gradiente durante 12 minutos, 25 ml/min). Las fracciones puras se agruparon y se concentraron para proporcionar 2-alil-6-[p-(2-fluoroetoxi)fenilamino]-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona, como una sal de ácido trifluoroacético como un sólido blanco [1.4 mg].

[0462] Ejemplo 82 5-{2-alil-3-oxo-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-6-ilamino}-2-tolunitrile (Compuesto 293)

[0463] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 27 mg, 47 %.

[0464] Ejemplo 83 2-etil-6-(p-fluorofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 290)

[0465] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 55 mg (42 %) como un polvo blanco. Rendimiento: 156 mg, 43 % como un sólido amarillo.

5 [0466] **Ejemplo 84 2-etil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-m-toluidino-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 289)**

[0467] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 55 mg (42 %) como un polvo blanco. Rendimiento: 82 mg, 53 %
10 como un sólido blancuzco.

[0468] **Ejemplo 85 2-alil-1-(6-(metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-6-((1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 201)**

[0469] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1-[m-(1-metil-4-piperidilamino)fenil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 28 mg (25.2 %).

[0470] **Ejemplo 86 2-alil-6-(1-isobutil-4-pirazolilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 200)**

[0471] 4-{6-[6-(1-isobutilpirazol-4-ilamino)-3-oxo-2-(prop-2-enil)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]pirid-2-iloxi}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

20 [0472] Se añadió mCPBA (<77 % puro) (108 mg, 0,469 mmol asumidos) en DCM (0,5 mL) a una solución agitada de 4-{6-[2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]-2-piridiloxi}-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (123 mg, 0,247 mmol) en DCM (5 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 15 minutos, se concentró el DCM al vacío y el producto bruto se solubilizó en MeCN (5 ml). Luego se añadió 1-isobutil-4-pirazolilamina (54,4 mg, 0,391 mmol). La
25 mezcla de reacción se agitó a 60 °C en un vial cerrado. Después de 22 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó el mCPBA con NaOH 1 M (5 mL), que se añadió por goteo. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto como un
30 polvo amarillo. El material en bruto se disolvió en DCM (5 ml), se cargó en una columna de sílice de 10 g y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 %, EtOAc: PE) para proporcionar 4-{6-[6-(1-isobutilpirazol-4-ilamino)-3-oxo-2-(prop-2-enil)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]pirid-2-iloxi}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo pálido (100 mg, 84 %).

[0473] 2-alil-6-(1-isobutil-4-pirazolilamino)-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona
35

[0474] Una solución de 4-{6-[6-(1-isobutilpirazol-4-ilamino)-3-oxo-2-(prop-2-enil)-1,2-dihidro-3H-

1,2,5,7-tetraazainden-1-il]pirid-2-iloxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,205 mmol) en DCM (5 mL) se trató con TFA (2 mL) durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío y el producto bruto se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El material resultante se purificó por HPLC (Phenomenex Gemini 5 µm NX-C18 110Å 150x21, 2 mm, amortiguador NH₄OH al 0,2 %, agua (NH₄OH al 0,2 %)/acetonitrilo, gradiente durante 9 minutos, 30 ml/min). Las fracciones puras se agruparon y se concentraron para proporcionar 2-alil-6-(1-isobutil-4-pirazolilamino)-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona como un sólido blanco (100 mg).

[0475] 2-alil-6-(1-isobutil-4-pirazolilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 200)

[0476] 2-alil-6-(1-isobutil-4-pirazolilamino)-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (100 mg, 0,205 mmol) se disolvió en THF anhidro (5 mL). Se agregaron formaldehído (~ 36 % puro, 30,4 µL, 0,408 mmol) y STAB (86.5 mg, 0,408 mmol) en ese orden. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se monitoreó mediante LCMS. Después de 2 h, la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL) que se añadió por goteo. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el material bruto como un polvo amarillo. El producto bruto se disolvió en MeOH (5 ml) y se purificó por HPLC (Phenomenex Gemini 5 µm NX-C18 110Å 150x21, 2 mm, amortiguador NH₄OH al 0,2 %, agua (NH₄OH al 0,2 %)/acetonitrilo, gradiente durante 6 minutos, 30 ml/min). Las fracciones puras se agruparon y se concentraron para proporcionar 2-alil-6-(1-isobutil-4-pirazolilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (60 mg, 60 %).

[0477] Ejemplo 87 2-alil-6-(1-isopropil-4-pirazolilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 198)

[0478] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 60 mg (24 %).

[0479] Ejemplo 88 2-alil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-(6-metil-3-piridilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 197)

[0480] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 29 mg de sal de TFA (83 %) como un polvo amarillo pálido.

[0481] Ejemplo 89 2-alil-6-(2H-1,3-benzodioxol-5-ilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidilamino)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 196)

[0482] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1-[m-(1-metil-4-piperidilamino)fenil]-1,2-dihidro-3H-

1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. El material purificado se convirtió en la base libre mediante extracción en fase sólida (1 g de SCX-2, MeOH, NH₃/MeOH 1,4 M). Rendimiento: 41 mg de base libre (33 %) como un sólido marrón.

[0483] Ejemplo 90 2-alil-6-(1-benzofuran-6-ilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidilamino)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 195)

[0484] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1-[m-(1-metil-4-piperidilamino)fenil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 110 mg de sal de TFA (74 %) como un sólido amarillo.

[0485] Ejemplo 91 2-alil-1-[6-(9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-iloxi)-2-piridil]-6-(1-metil-4-pirazolilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 194)

[0486] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 40 mg (31.7 %).

[0487] Ejemplo 92 1-[6-[(R)-3-piperidiloxi]-2-piridil]-2-alil-6-(p-clorofenilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 192)

[0488] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona

[0489] Ejemplo 93 2-alil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-m-toluidino-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 191)

[0490] 4-{6-[6-(3-metilfenilamino)-3-oxo-2-(prop-2-enil)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]pirid-2-iloxi}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0491] Se añadió mCPBA (<77 % puro) (167,2 mg, 0,727 mmol asumidos) en DCM (0,5 mL) a una solución agitada de 4-{6-[2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]-2-piridiloxi}-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,602 mmol) en DCM (5 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 15 minutos, se concentró el DCM al vacío y el producto bruto se solubilizó en MeCN (5 ml) entonces se agregó m-toluidina (96,7 mg, 0,903 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C en un vial cerrado. Después de 22 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó el mCPBA con NaOH 1 M (5 mL), que se añadió por goteo. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), entonces se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto como un polvo amarillo. El material en bruto se disolvió en DCM (5 ml), se cargó en una columna de sílice de 10 g y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 %, EtOAc: PE) para proporcionar 4-{6-[6-(3-metilfenilamino)-3-oxo-2-(prop-2-enil)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]pirid-2-iloxi}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo [300 mg, 87,2 %] como un sólido amarillo pálido.

[0492] 2-alil-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-m-toluidino-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona,

sal de ácido trifluoroacético

[0493] Una solución de 4-{6-[6-(3-metilfenilamino)-3-oxo-2-(prop-2-enil)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]pirid-2-iloxi}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,525 mmol) en DCM (5 mL) se trató con TFA (2 mL) durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío y el producto bruto se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El material resultante se purificó por HPLC (Phenomenex Gemini 5 µm NX-C18 110Å 150x21, 2 mm, amortiguador NH₄OH al 0,2 %, agua (NH₄OH al 0,2 %)/acetonitrilo, gradiente durante 9 minutos, 30 ml/min). Las fracciones puras se agruparon y se concentraron para proporcionar 2-alil-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-m-toluidino-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona como sal de ácido trifluoroacético como un sólido blanco [120 mg].

[0494] 2-alil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-m-toluidino-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 191)

[0495] 2-alil-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-m-toluidino-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (120 mg, 0,21 mmol) se disolvió en THF anhidro (5 mL). Se agregaron formaldehído (~ 36 % puro, 31 µL, 0,21 mmol) y STAB (89 mg, 0,21 mmol) en ese orden. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se monitoreó mediante LCMS. Después de 2 h, la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL) que se añadió por goteo. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el material bruto como un polvo amarillo.

[0496] El producto bruto se disolvió en MeOH (5 ml) y se purificó por HPLC (Phenomenex Gemini 5 µm NX-C18 110Å 150x21, 2 mm, amortiguador NH₄OH al 0,2 %, agua (NH₄OH al 0,2 %)/acetonitrilo, gradiente durante 6 minutos, 30 ml/min). Las fracciones puras se agruparon y se concentraron para proporcionar [100 mg, 33 % de rendimiento] como un sólido blanco para proporcionar 2-alil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-m-toluidino-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (40 mg, 33 %).

[0497] Ejemplo 94 2-alil-1-[6-(1-metil-4-piperidilamino)-2-piridil]-6-m-toluidino-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 188)

[0498] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1-[m-(1-metil-4-piperidilamino)fenil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 144 mg, 56 %.

[0499] Ejemplo 95 2-alil-1-[6-(1-metil-4-piperidilamino)-2-piridil]-6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-toluidino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 181)

[0500] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1-[m-(1-metil-4-piperidilamino)fenil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 105 mg, 68 %.

[0501] Ejemplo 96 2-alil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-(1-propil-4-pirazolilamino)-1,2-

dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 180)

[0502] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento 75 mg (70 %).

5 **[0503] Ejemplo 97 2-alil-1-[6-(4-piperidilamino)-2-piridil]-6-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-toluidino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 178)**

[0504] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1-[m-(1-metil-4-piperidilamino)fenil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 220 mg, 81 %.

10 **[0505] Ejemplo 98 1-{6-[N-metil(1-metil-4-piperidil)amino]-2-piridil}-2-alil-6-(1-propil-4-pirazolilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 177)**

[0506] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1-[m-(1-metil-4-piperidilamino)fenil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 8 mg, 10 %.

15 **[0507] Ejemplo 99 1-{6-[N-(S)-3-piperidil-N-metilamino]-2-piridil}-2-alil-6-(p-clorofenilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 173)**

[0508] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1-[m-(1-metil-4-piperidilamino)fenil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona partiendo de (S)-3-amino-1-piperidincarboxilato de terc-butilo. Rendimiento: 7.0 mg sal de TFA (31 %).

20 **[0509] Ejemplo 100 1-{6-[N-(R)-3-piperidil-N-metilamino]-2-piridil}-2-alil-6-(p-clorofenilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 171)**

[0510] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1-[m-(1-metil-4-piperidilamino)fenil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona partiendo de (R)-3-amino-1-piperidincarboxilato de terc-butilo. Rendimiento: 6.6 mg sal de TFA (25 %).

25 **[0511] Ejemplo 101 1-{6-[(R)-1-metil-3-piperidilamino]-2-piridil}-2-alil-6-(p-clorofenilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 168)**

[0512] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona partiendo de 1-{6-[(R)-3-piperidilamino]-2-piridil}-2-alil-6-(p-clorofenilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 93 mg, 76 %.

30 **[0513] Ejemplo 102 1-{6-[(S)-1-metil-3-piperidilamino]-2-piridil}-2-alil-6-(p-clorofenilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 167)**

35 **[0514]** Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-

pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona partiendo de 1-{6-[(S)-3-piperidilamino]-2-piridil}-2-alil-6-(p-clorofenilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 91 mg, 34 %.

[0515] Ejemplo 103 1-{6-[(R)-3-piperidilamino]-2-piridil}-2-alil-6-(p-clorofenilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 166)

[0516] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona partiendo de (R)-3-amino-1-piperidincarboxilato de terc-butilo. Rendimiento: 150 mg, 63 %.

[0517] Ejemplo 104 1-{6-[(S)-3-piperidilamino]-2-piridil}-2-alil-6-(p-clorofenilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 165)

[0518] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona partiendo de (S)-3-amino-1-piperidincarboxilato de terc-butilo. Rendimiento: 310 mg, 39 %.

[0519] Ejemplo 105 1-(6-[(S)-1-metil-3-piperidil]-N-metilamino)-2-piridil)-2-alil-6-(p-clorofenilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 164)

[0520] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona partiendo de (S)-3-amino-1-piperidincarboxilato de terc-butilo. Rendimiento: 40 mg de sal de TFA (43 %) como un sólido amarillo pálido.

[0521] Ejemplo 106 (R)-2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-(metil(1-metilpiperidin-3-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 163)

[0522] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona partiendo de (R)-3-amino-1-piperidincarboxilato de terc-butilo. Rendimiento: 38 mg de sal de TFA (35 %) como un sólido amarillo pálido.

[0523] Ejemplo 107 2-alil-6-(3-fluoro-5-toluidino)-1-[6-(1-metil-4-piperidilamino)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 161)

[0524] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona. Rendimiento: 54 mg, 62 %.

[0525] Ejemplo 108 2-alil-6-(3-fluoro-5-toluidino)-1-[6-(4-piperidilamino)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 160)

[0526] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona. Rendimiento: 78 mg, 63 %.

[0527] Ejemplo 109 2-alil-1-[6-(1-metil-4-piperidilamino)-2-piridil]-6-(3-fenil-5-isotiazolilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 158)

[0528] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona. Rendimiento: 1.8 mg, 37 %.

[0529] Ejemplo 110 6-(4-fluoro-3-toluidino)-2-metil-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 154)

[0530] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 4-({6-[2-metil-6-(metilsulfanil)-3-oxo-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (81 mg) y 4-fluoro-3-metilanilina (1 equiv.) para proporcionar el intermedio de base libre en bruto (77 mg) del cual se purificó un 20 % mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 9.3 mg sal de TFA (60 %).

[0531] Ejemplo 111 6-(p-clorofenilamino)-2-metil-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 153)

[0532] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 4-({6-[2-metil-6-(metilsulfanil)-3-oxo-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (81 mg) y 4-cloroanilina (1 equiv.) para proporcionar el intermedio de base libre en bruto (78 mg) del cual se purificó un 20 % mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 8.7 mg sal de TFA (56 %).

[0533] Ejemplo 112 6-(4-fluoro-3-toluidino)-2-metil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 152)

[0534] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 6-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-2-metil-1-[6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il]-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (62 mg). Rendimiento: 57 mg de sal de TFA (71 %) como un polvo.

[0535] Ejemplo 113 2-alil-6-(3,4-diclorofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidilamino)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 151)

[0536] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona. Rendimiento: 33 mg, 84 %.

[0537] Ejemplo 114 6-(p-clorofenilamino)-2-metil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 150)

[0538] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis

de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 45 mg de sal de TFA (57 %) como un polvo.

[0539] Ejemplo 115 1-{6-[(S)-1-metil-3-pirrolidiniloxi]-2-piridil}-2-alil-6-(p-clorofenilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 148)

[0540] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona mediante el uso de (3S)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxylato de terc-butilo. Rendimiento: 94 mg de sal de TFA (82 %) como un polvo amarillo pálido.

[0541] Ejemplo 116 2-alil-6-(3,4-diclorofenilamino)-1-[6-(4-piperidilamino)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 146)

[0542] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 3,4-dicloroanilina y 4-({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Rendimiento: 46 mg, 24 %.

[0543] Ejemplo 117 1-{6-[(S)-3-pirrolidiniloxi]-2-piridil}-2-alil-6-(p-clorofenilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 145)

[0544] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona mediante el uso de (3S)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxylato de terc-butilo. Rendimiento: 177 mg de sal de TFA (62 %) como un polvo amarillo.

[0545] Ejemplo 118 2-alil-6-(p-clorofenilamino)-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 141)

[0546] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona mediante el uso de 4-({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (99 mg) y 4-cloroanilina (1 equiv.). Después de la desprotección, la mezcla de reacción se concentró hasta obtener un aceite amarillo (175 mg, en bruto), la mitad del cual se purificó por HPLC preparativa y luego se convirtió en la base libre mediante extracción en fase sólida (1 g de SCX-2, MeOH, 1,4 M de MeOH/NH₃). Rendimiento: 15 mg de base libre (31 %) como un polvo.

[0547] Ejemplo 119 2-alil-6-(p-clorofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 142)

[0548] 2-alil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0549] Una solución agitada de 2-alil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (1 g, 4,50 mmol), 2-bromo-6-fluoropiridina (0,871 g, 4,95 mmol), trans-N,N-dimetiletilendiamina (0,397 g,

4,50 mmol) y K_2CO_3 (1,865 g, 13,50 mmol) en DMSO (4 ml), se desgasificó durante 5 min, luego se agregó yoduro de cobre (I) (0,857 g, 4,50 mmol) a 25 °C y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a 100 °C. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de celite y se lavó con acetato de etilo (250 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 /malla 100-200; 20-30 % de acetato de etilo-hexano) para proporcionar 2-alil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (700 mg, 2,089 mmol, 46,4 % de rendimiento) como un sólido marrón pálido.

[0550] 2-alil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-6-(metilsulfonilo)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0551] A una solución agitada de 2-alil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (1 g, 3,15 mmol) en diclorometano (30 mL) se le agregó m-CPBA (1,554 g, 6,30 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 h a 25 °C. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 mL) y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio (2X 150 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-alil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-6-(metilsulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona en bruto (1 g, 2,63 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

[0552] 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-fluoropiridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0553] A una solución agitada de 2-alil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-6-(metilsulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (1 g, 2,86 mmol) en ácido acético (10 mL) se le agregó 4-cloroanilina (0,438 g, 3,44 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El resultado resultante se basificó con bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (10x2 mL). La capa orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El material en bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 /malla 100-200; 7-8 % de metanol-DCM) para proporcionar 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-fluoropiridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (800 mg, 1,774 mmol, 62,0 % de rendimiento) como un sólido marrón pálido.

[0554] 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 142)

[0555] Se añadió NaH (60 % en aceite) (121 mg, 2,77 mmol) a una solución agitada de 1-metilpiperidin-4-ol (218 mg, 1,890 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 60 °C. Luego se añadió 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-fluoropiridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (6, 500 mg, 1,260 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16

h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada (150 mL) y se extrajo con 10 % de metanol-DCM (2X 100 mL). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂/malla 230-400; 20-25 % de metanol-DCM) para proporcionar 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (175 mg, 0,352 mmol, 27,9 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0556] Ejemplo 120 2-alil-6-(4-fluoro-3-toluidino)-1-[6-(1-metil-4-piperidilamino)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 140)

[0557] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona. Rendimiento: 129 mg, 75 %.

[0558] Ejemplo 121 2-alil-1-[6-(1-metil-4-piperidilamino)-2-piridil]-6-[p-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 139)

[0559] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona. Rendimiento: 80 mg, 66.6 %.

[0560] Ejemplo 122 2-alil-6-(p-clorofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidilamino)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 138)

[0561] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona. Rendimiento: 7,4 mg, 63 %.

[0562] Ejemplo 123 2-alil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-(1-metil-4-pirazolilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 137)

[0563] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento: 20 mg, 17 %.

[0564] Ejemplo 124 2-alil-6-(4-cloro-3-toluidino)-1-[6-(4-piperidilamino)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 133)

[0565] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 4-cloro-3-metilanilina y 4-({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Rendimiento: 24 mg, 38 %.

[0566] Ejemplo 125 2-etil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-(1-metil-4-pirazolilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 132)

[0567] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 1-metil-1H-pirazol-4-amina y 2-etil-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridin-2-il}-6-(metilsulfanil)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona.

5 Rendimiento: 35 mg, 56 %.

[0568] Ejemplo 126 2-alil-1-[6-(4-piperidilamino)-2-piridil]-6-[p-(trifluorometil)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 131)

[0569] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona. Rendimiento: 18 mg, 29 %.

10

[0570] Ejemplo 127 2-alil-1-[6-(4-piperidilamino)-2-piridil]-6-[p-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 130)

[0571] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona. Rendimiento: 6.9 mg.

15

[0572] Ejemplo 128 2-alil-6-(4-fluoro-3-toluidino)-1-[6-(4-piperidilamino)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 128)

[0573] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 4-fluoro-3-metilanilina y 4-({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Rendimiento: 153 mg, 61 %.

20

[0574] Ejemplo 129 1-{6-[N-metil(1-metil-4-piperidil)amino]-2-piridil}-2-etil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 287)

[0575] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona. Rendimiento: 35 mg, 60 %.

25

[0576] Ejemplo 130 2-alil-6-(4-metoxi-3-toluidino)-1-[6-(4-piperidilamino)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 127)

[0577] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 4-metoxi-3-metilanilina y 4-({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Rendimiento: 43 mg, 71 %.

30

[0578] Ejemplo 131 2-alil-1-[6-(4-piperidilamino)-2-piridil]-6-m-toluidino-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 126)

35

[0579] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 3-metilanilina y 4-({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Rendimiento: 39 mg, 67 %.

[0580] Ejemplo 132 2-alil-6-(p-clorofenilamino)-1-[6-(4-piperidilamino)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 124)

[0581] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 4-({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg) y 4-cloroanilina (1 equiv.). Rendimiento: 29 mg de sal de TFA (49 %) como un polvo amarillo.

[0582] Ejemplo 133 1-[6-(N-metil-N-4-piperidilamino)-2-piridil]-2-etil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 286)

[0583] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 1-metil-1H-indazol-5-amina y 4-({6-[2-etil-6-(metilsulfanil)-3-oxo-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Rendimiento: 70 mg, 54 %.

[0584] Ejemplo 134 2-metil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 121)

[0585] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 2-metil-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridin-2-il}-6-(metilsulfanil)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (69 mg) y 1-metil-1H-indazol-5-amina (1 equiv.). Rendimiento: 49 mg de sal de TFA (46 %) como un polvo amarillo.

[0586] Ejemplo 135 1-{6-[N-metil(1-metil-4-piperidil)amino]-2-piridil}-2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 118)

[0587] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona. Rendimiento: 9,8 mg, 68 %.

[0588] Ejemplo 136 6-anilino-2-etil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 117)

[0589] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 2-etil-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridin-2-il}-6-

(metilsulfanil)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (102 mg) y anilina (1 equiv.). Rendimiento: 69 mg de sal de TFA (48 %) como un polvo amarillo.

[0590] Ejemplo 137 1-[6-(N-metil-N-4-piperidilamino)-2-piridil]-2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 116)

[0591] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 1-metil-1H-indazol-5-amina y 4-[metil({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il})amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Rendimiento: 22 mg, 40 %.

[0592] Ejemplo 138 2-etil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 114)

[0593] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 2-etil-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridin-2-il}-6-(metilsulfanil)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (103 mg) y 1-metil-1H-indazol-5-amina (2,5 equiv.). Rendimiento: 64 mg de sal de TFA (41 %) como un polvo amarillo.

[0594] Ejemplo 139 2-alil-6-(2-metil-4-piridilamino)-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 113)

[0595] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento 2 mg.

[0596] Ejemplo 140 1-{6-[(S)-1-metil-3-pirrolidinilamino]-2-piridil}-2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 108)

[0597] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona. Rendimiento: 6.5 mg de sal de TFA (24 %) como un polvo amarillo.

[0598] Ejemplo 141 Síntesis de 1-{6-[(S)-3-pirrolidinilamino]-2-piridil}-2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 107)

[0599] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona. Rendimiento: 73 mg de sal de TFA (66 %) como un polvo amarillo.

[0600] Ejemplo 142 Síntesis de 2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 106)

[0601] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona mediante el uso de 4-({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-

pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (184 mg) y 1-metil-1H-indazol-5-amina (1 equiv.). Rendimiento: 140 mg de sal de TFA (62 %) como un polvo amarillo.

[0602] Ejemplo 143 Síntesis de 2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 109)

[0603] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona mediante el uso de 6-[(1-metil-1H-indazol-5-il)amino]-1-[6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona; sal de ácido trifluoroacético (15 mg). Rendimiento: 9 mg de sal de TFA (60 %) como un polvo amarillo pálido.

[0604] Ejemplo 144 Síntesis de 1-{6-[(S)-1-metil-3-pirrolidiniloxi]-2-piridil}-2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 105)

[0605] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona mediante el uso de (3S)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. Rendimiento: 10,4 mg, 62 %.

[0606] Ejemplo 145 Síntesis de 1-{6-[(S)-3-piperidiloxi]-2-piridil}-2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 104)

[0607] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona mediante el uso de y 1-metil-1H-indazol-5-amina (1 equiv.) y (3S)-3-({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (135 mg) preparado a partir de (3S)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Rendimiento: 92 mg de sal de TFA (56 %) como un polvo amarillo.

[0608] Ejemplo 146 Síntesis de 1-{6-[(R)-3-pirrolidiniloxi]-2-piridil}-2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 101)

[0609] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona mediante el uso de 1-metil-1H-indazol-5-amina y (3R)-3-({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo preparado a partir de (3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. Rendimiento: 8.1 mg, 21 %.

[0610] Ejemplo 147 Síntesis de 1-{6-[(S)-3-pirrolidiniloxi]-2-piridil}-2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 100)

[0611] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona mediante el uso de 1-metil-1H-indazol-5-amina y (3S)-3-({6-[6-(metilsulfanil)-3-

oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo preparado a partir de (3S)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. Rendimiento: 55,1 mg, 60 %.

[0612] Ejemplo 148 Síntesis de 2-alil-6-(1-metil-1H-1,3-benzimidazol-5-ilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 211)

[0613] Se añadió mCPBA (<77 % puro) (41,5 mg, 0,241 mmol asumidos) en DCM (0,5 mL) a una solución agitada de 4-{6-[2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]-2-piridiloxi}-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,201 mmol) en DCM (2.5 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción se controló mediante LCMS. Después de 15 minutos, se eliminó el DCM al vacío y el producto bruto se solubilizó en MeCN (3 ml). Luego se agregaron 1-metil-1H-1,3-benzimidazol-5-ilamina (29,5 mg, 0,201 mmol) y ácido metanosulfónico (26 µL, 0,401 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C en un vial cerrado. Después de 18 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó el mCPBA con NaOH 1 M (5 mL), que se añadió por goteo. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x20 mL), luego con salmuera (20 mL). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto como un polvo amarillo. El material en bruto se disolvió en DCM (5 ml), se cargó en una columna de sílice de 10 g y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 %, EtOAc: PE) para proporcionar el compuesto protegido por Boc [85 mg, 94 %] como un sólido amarillo pálido. Este material (85 mg, 0,131 mmol) en DCM (5 mL) se trató con TFA (2,5 mL) durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío y el producto bruto se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El material resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Gemini NX-C18, 21*150 mm, agua (TFA al 0,1 %)/acetonitrilo, gradiente durante 12 minutos, 25 ml/min). Las fracciones puras se agruparon y se concentraron para proporcionar 2-alil-6-(1-metil-1H-1,3-benzimidazol-5-ilamino)-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona, como una sal de ácido trifluoroacético como un sólido blanco [85 mg].

[0614] Ejemplo 149 Síntesis de 2-alil-6-((1-metil-1H-indol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 186)

[0615] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona mediante el uso de 1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridin-2-il}-6-(metil sulfanil)-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (100 mg) y 1-metil-1H-indol-5-amina (1.5 equiv.). Rendimiento: 77 mg de sal de TFA (51 %) como un polvo.

[0616] Ejemplo 150 Síntesis de 1-{6-[(R)-3-pirrolidinilamino]-2-piridil}-2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 102)

[0617] (3R)-3-[(6-bromopiridin-2-il)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0618] Se mezclaron 2-bromo-6-fluoropiridina (0,37 g, 2,1 mmol), DIPEA (6,3 mmol, 1,1 ml) y

clorhidrato de (3R)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,52 g, 2,1 mmol) en 10 ml de DMSO. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante dos días y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con agua, NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se suspendió con una mezcla de heptano y acetato de etilo y se recogió por filtración, para proporcionar 0,42 g (58 %) de (3R)-3-[(6-bromopiridin-2-il)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

[0619] Etapa 2

[0620] Se mezclaron 6-(metilsulfanil)-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (56 mg, 0,25 mmol), yoduro de cobre (I) (52 mg, 0,27 mmol), carbonato de potasio (104 mg, 0,75 mmol), 1,2-dimetiletildiamina (44 mg, 0,50 mmol) y (3R)-3-[(6-bromopiridin-2-il)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (86 mg, 0,25 mmol) en 20 ml de dioxano bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche, se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (sílice, 10-40 % de acetato de etilo en éter de petróleo).

[0621] 1-{6-[(R)-3-pirrolidinilamino]-2-piridil}-2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona

[0622] El compuesto de la Etapa 2 y MCPBA (77 %, 31 mg, 0,14 mmol) se mezclaron en 5 ml de DCM. Después de dos horas se añadió 1-metil-1H-indazol-5-amina (37 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió TFA (2 ml) y después de 3 horas se eliminó el solvente a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol/agua y se purificó con cromatografía de fase inversa (Gemini NX-C18,21*150 mm, agua (TFA al 0,1 %)/acetonitrilo, gradiente durante 12 minutos, 25 ml/min). Las fracciones puras se agruparon y se concentraron para proporcionar 13 mg (7 % en dos etapas) del compuesto del título.

[0623] Ejemplo 151 Síntesis de 6-[(1-Metil-1H-indazol-5-il)amino]-1-[6-[(3R)-piperidin-3-iloxi]piridin-2-il]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona; ácido bis(trifluoroacético) (Compuesto 103)

[0624] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona mediante el uso de 1-metil-1H-indazol-5-amina y (3R)-3-([6-([6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Rendimiento: 130 mg, 56 %.

[0625] Ejemplo 152 Síntesis de 6-[(1-metil-1H-indazol-5-il)amino]-1-[6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il]-2-propil-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 110)

[0626] A una solución de 6-[(1-metil-1H-indazol-5-il)amino]-1-[6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona; ácido trifluoroacético (60 mg, 0,098 mmol) en etanol (5 mL) se le agregó paladio sobre carbón al 10 % (4,4 mg) y la mezcla se agitó bajo

atmósfera de hidrógeno (1 atm.) a temperatura ambiente durante la noche. La solución se filtró a través de celite para eliminar el catalizador y la almohadilla de celite se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto como un aceite incoloro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa y las fracciones puras se agruparon y liofilizaron para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 20 mg sal de TFA (33 %).

[0627] Ejemplo 153 Síntesis de 6-[(1-metil-1H-indazol-5-il)amino]-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridin-2-il}-2-propil-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 111)

[0628] A una solución de 6-[(1-metil-1H-indazol-5-il)amino]-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona; ácido trifluoroacético (41 mg, 0,066 mmol) en etanol (4 mL) se le agregó paladio sobre carbón al 10 % (2,95 mg) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm.) a temperatura ambiente durante la noche. La solución se filtró a través de celite para eliminar el catalizador y la almohadilla de celite se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto como un aceite incoloro, que se disolvió en acetonitrilo y agua, y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 33 mg sal de TFA (80 %).

[0629] Ejemplo 154 Síntesis de 1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridin-2-il}-6-[(2-metilpiridin-4-il)amino]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 112)

[0630] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 6-[(1-metil-1H-indazol-5-il)amino]-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridin-2-il}-2-propil-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 6-[(2-metilpiridin-4-il)amino]-1-[6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona. Rendimiento: 31 mg de sal de TFA (28 %) como un polvo.

[0631] Ejemplo 155 Síntesis de 1-{6-[(R)-1-metil-3-pirrolidiniloxi]-2-piridil}-2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 115)

[0632] *2-alil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-6-(metilsulfinil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[0633] A una solución agitada de 2-alil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (1 g, 3,15 mmol) en DCM (10 ml) se le agregó m-CPBA (1,088 g, 6,30 mmol), la mezcla de reacción resultante se agitó a T.A. durante 3 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM para obtener un producto bruto (1 g, 1,920 mmol, 60,9 % de rendimiento) que se tomó como estaba para la siguiente etapa.

[0634] *2-alil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[0635] A una solución agitada de 2-alil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-6-(metilsulfonyl)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (1 g, 2,86 mmol) en ácido acético (10 ml) se le agregó 1-metil-1H-indazol-5-amina (3,0421 g, 2,86 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a T.A. durante

16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró y se inactivó con agua helada, el sólido que apareció se filtró y se lavó con MTBE (20 mL) para obtener el compuesto puro 2-alil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (800 mg, 1,767 mmol, 61,7 % de rendimiento como un sólido marrón).

[0636] (R)-2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0637] A una solución agitada de (R)-1-metilpirrolidin-3-ol (5, 300 mg, 2,97 mmol) en THF (5 ml) se le agregó NaH (60 % en aceite) (214 mg, 8,90 mmol) a 60 °C y se agitó durante 1 h. Luego se añadió 2-alil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (4, 300 mg, 0,720 mmol) a la reacción anterior y se dejó agitar a T.A. durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC después de completar la reacción. La reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM para obtener el producto bruto y se concentró a presión reducida, luego se sometió a HPLC preparativa (X-SELECT C18 150 M, 0,1 % FA EN H₂O), se recolectaron las fracciones después de la liofilización para obtener (R)-2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona puro (90 mg, 0,179 mmol, 6,04 % de rendimiento).

[0638] Ejemplo 156 Síntesis de 1-(6-(((3R)-1-etilpirrolidin-3-il)amino)piridin-2-il)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 119)

[0639] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona mediante el uso de 6-[(1-metil-1H-indazol-5-il)amino]-2-(prop-2-en-1-il)-1-(6-(((3R)-pirrolidin-3-il)amino)piridin-2-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona; ácido trifluoroacético (45 mg) y acetaldehído (exceso). Rendimiento: 15 mg de sal de TFA (32 %) como un polvo.

[0640] Ejemplo 157 Síntesis de 6-[(1-metil-1H-indazol-5-il)amino]-2-(prop-2-en-1-il)-1-(6-(((3R)-1-(propan-2-il)pirrolidin-3-il)amino)piridin-2-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 120)

[0641] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona mediante el uso de 6-[(1-metil-1H-indazol-5-il)amino]-2-(prop-2-en-1-il)-1-(6-(((3R)-pirrolidin-3-il)amino)piridin-2-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona; ácido trifluoroacético (45 mg) y acetona (exceso). Rendimiento: 30 mg de sal de TFA (63 %) como un polvo.

[0642] Ejemplo 158 Síntesis de 6-[(1-metil-1H-indazol-5-il)amino]-1-{6-[(piperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 122)

[0643] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-ilamino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 4-((6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (182 mg) y 1-metil-1H-indazol-5-amina (1 equiv.). Rendimiento: 107 mg de sal de TFA (48 %) como un polvo amarillo.

[0644] Ejemplo 159 Síntesis de 6-(fenilamino)-1-{6-[(piperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 123)

[0645] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-ilamino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 4-((6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg) y anilina (3 equiv.). Rendimiento: 31 mg de sal de TFA (55 %) como un polvo amarillo.

[0646] Ejemplo 160 Síntesis de 6-[(4-fluorofenil)amino]-1-{6-[(piperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 125)

[0647] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-ilamino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 4-((6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg) y 4-fluoroanilina (2 equiv.). Rendimiento: 37 mg de sal de TFA (64 %) como un polvo.

[0648] Ejemplo 161 Síntesis de 6-[(1-metil-1H-indazol-5-il)amino]-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 129)

[0649] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 6-[(1-metil-1H-indazol-5-il)amino]-1-{6-[(piperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona; ácido trifluoroacético (38 mg). Rendimiento: 20 mg (52 %) como un polvo.

[0650] Ejemplo 162 Síntesis de 2-metil-4-{3-oxo-1-{6-[(piperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino}benzonitrilo (Compuesto 134)

[0651] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona mediante el uso de 4-[(6-{6-[(4-ciano-3-metilfenil)amino]-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il)oxi]piperidini-1-carboxilato de terc-butilo seguido por la desprotección del grupo boc. Rendimiento: 15.3 mg de sal de TFA (39 %) como un polvo blanco.

[0652] Ejemplo 163 Síntesis de 1-{6-[(piperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-6-{[4-

(trifluorometoxi)fenil]amino}-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 135)

[0653] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 4-({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg) y 4-(trifluorometoxi)anilina (2 equiv.). Rendimiento: 27 mg (51 %) como un polvo.

[0654] Ejemplo 164 Síntesis de 6-[(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-{6-[(piperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 136)

[0655] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 4-({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg) y 3-metil-4-(trifluorometoxi)anilina (2 equiv.). Rendimiento: 29 mg de sal de TFA (44 %) como un polvo.

[0656] Ejemplo 165 Síntesis de 6-[(4-bromofenil)amino]-1-{6-[(piperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 143)

[0657] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 4-({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg) y 4-bromoanilina (2 equiv.). Rendimiento: 27.5 mg (44 %) como un polvo blanco.

[0658] Ejemplo 166 Síntesis de 6-[(3-bromo-5-clorofenil)amino]-1-{6-[(piperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 144)

[0659] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 4-({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg), 3-bromo-5-cloroanilina (2 equiv.) y ácido metanosulfónico (1 equiv.). Rendimiento: 25 mg de sal de TFA (37 %) como un polvo.

[0660] Ejemplo 167 Síntesis de 6-[(4-clorofenil)amino]-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)(propil)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 149)

[0661] 4-[(6-bromopiridin-2-il)(propil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0662] Se añadió hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (113 mg, 2,82 mmol, 1,3 equiv.) a una

solución agitada de 4-[(6-bromopiridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (773 mg, 2,17 mmol, 1 equiv.) y metanosulfonato de propilo (360 mg, 2,6 mmol, 1,2 equiv.) en DMF (8 mL) a 0 °C. Al completarse la adición, la mezcla se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×120 mL). La capa orgánica se lavó con agua (4×100 mL), salmuera (100 mL) y entonces se secó sobre sulfato de magnesio. La capa orgánica se concentró hasta producir residuos a presión reducida. Los residuos se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, con elución con un gradiente de 5-70 % de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (470 mg, 54 %) como un aceite incoloro.

[0663] 4-[(6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il](propil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0664] Este intermedio se elaboró mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante el uso de 4-[(6-bromopiridin-2-il)(propil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (475 mg). Rendimiento: 519 mg (81 %).

[0665] 6-[(4-clorofenil)amino]-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)(propil)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0666] El compuesto del título se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 6-[(4-clorofenil)amino]-1-{6-[(piperidin-4-il)(propil)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona; ácido trifluoroacético (85 mg). Rendimiento: 65 mg de sal de TFA (75 %) como un polvo.

[0667] Ejemplo 168 Síntesis de 6-[[3-metil-5-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-{6-[(piperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 155)

[0668] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 4-[(6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg) y 3-metil-5-(trifluorometoxi)anilina (1,5 equiv.). Rendimiento: 60 mg de sal de TFA (46 %) como un polvo.

[0669] Ejemplo 169 Síntesis de 6-[(4-clorofenil)amino]-1-{6-[metil(piperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 156)

[0670] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de: 6-[(4-clorofenil)amino]-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)(propil)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 4-[metil(6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-

(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}}amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg) y 4-cloroanilina (1 equiv.). Rendimiento: 112 mg (58 %) como un polvo blanco.

[0671] Ejemplo 170 Síntesis de 6-[(4-clorofenil)amino]-1-{6-[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 157)

[0672] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de: 6-[(4-clorofenil)amino]-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)(propil)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 6-[(4-clorofenil)amino]-1-{6-[metil(piperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (65 mg). Rendimiento: 68 mg de sal de TFA (83 %) como un polvo amarillo pálido.

[0673] Ejemplo 171 Síntesis de 6-[(4-clorofenil)amino]-1-{6-[(3R)-piperidin-3-iloxi]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 159)

[0674] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 4-({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (166 mg) y 4-cloroanilina (1 equiv.). Rendimiento: 150 mg de sal de TFA (76 %) como un polvo amarillo.

[0675] Ejemplo 172 Síntesis de 6-[(4-clorofenil)amino]-1-(6-{[(3S)-1-metilpiperidin-3-il]oxi}piridin-2-il)-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 162)

[0676] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 6-[(4-clorofenil)amino]-1-{6-[(3R)-piperidin-3-iloxi]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona; ácido trifluoroacético (kdh-0088) (150 mg). Rendimiento: 82 mg de base libre (53 %) como un polvo.

[0677] Ejemplo 173 Síntesis de 1-{6-[metil(piperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-6-{[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]amino}-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 169)

[0678] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 6-[(4-clorofenil)amino]-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)(propil)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 4-[metil({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg) y 1-isopropil-4-pirazolamina (1,5 equiv.). Rendimiento: 139 mg de sal de TFA (59 %) como un polvo.

[0679] Ejemplo 174 Síntesis de 1-{6-[metil(piperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-6-{[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]amino}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 170)

[0680] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 6-[(4-clorofenil)amino]-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)(propil)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 4-[metil({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il})amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg) y 1-isobutil-4-pirazolamina (1,5 equiv.). Rendimiento: 153 mg de sal de TFA (63 %) como un polvo.

[0681] Ejemplo 175 Síntesis de 1-{6-[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-6-{[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]amino}-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 174)

[0682] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 1-{6-[metil(piperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-6-{[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]amino}-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona; ácido trifluoroacético (110 mg). Rendimiento: 37 mg de sal de TFA (33 %) como un polvo.

[0683] Ejemplo 176 Síntesis de 1-{6-[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-6-{[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]amino}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 175)

[0684] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 1-{6-[metil(piperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-6-{[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]amino}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona; ácido trifluoroacético (126 mg). Rendimiento: 67 mg de sal de TFA (52 %) como un polvo.

[0685] Ejemplo 177 Síntesis de 1-{6-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-6-[(4-clorofenil)amino]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 176)

[0686] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de (R)-2-alil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-1-(6-(quinuclidin-3-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 1-{6-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-6-(metilsulfanil)-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (100 mg) y 4-cloroanilina (2 equiv.). Rendimiento: 67 mg de sal de TFA (46 %) como un polvo amarillo.

[0687] Ejemplo 178 Síntesis de 2-alil-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-(1-propil-4-pirazolilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 179)

[0688] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 4-{6-[2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]-2-piridiloxi}-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (123 mg) y 1-propil-4-pirazolilamina (48,9 mg). Rendimiento: 12 mg sal de TFA.

[0689] Ejemplo 179 Síntesis de 1-{6-[metil(piperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-6-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 182)

[0690] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 6-[(4-clorofenil)amino]-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)(propil)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 4-[metil({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il})amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg) y 1-metil-4-pirazolamina (1 equiv.) para proporcionar el intermedio de base libre en bruto (227 mg) como un aceite marrón del cual 13 % se purificó mediante HPLC preparativa.

Rendimiento: 13.4 mg de sal de TFA (45 %) como un polvo.

[0691] Ejemplo 180 Síntesis de 1-[6-(N-metil-N-4-piperidilamino)-2-piridil]-2-alil-6-[1-(2-fluoro-2-metilpropil)-4-pirazolilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 183)

[0692] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 6-[(4-clorofenil)amino]-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)(propil)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 4-({6-[2-allyl-6-(metiltio)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]-2-piridil}-N-metilamino)-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (200 mg) y 1-(2-fluoro-2-metilpropil)-4-pirazolilamina (67,6 mg) seguido por la desprotección del grupo boc. Rendimiento: 14,5 mg (sal de TFA).

[0693] Ejemplo 181 Síntesis de 1-{6-[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-6-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 184)

[0694] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 6-[(4-clorofenil)amino]-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)(propil)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 1-{6-[metil(piperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-6-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (197 mg, en bruto). Rendimiento: 50 mg de sal de TFA (20 %) como un polvo.

[0695] Ejemplo 182 Síntesis de 6-[[1-(2-fluoro-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]amino]-1-{6-[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 185)

[0696] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 6-[(4-clorofenil)amino]-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)(propil)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 6-[[1-(2-fluoro-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]amino]-1-{6-[metil(piperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (290 mg, en bruto). Rendimiento: 112 mg de sal de TFA (31 %) como un polvo.

[0697] Ejemplo 183 Síntesis de 1-{6-[(R)-1-metil-3-piperidiloxi]-2-piridil}-2-alil-6-(p-clorofenilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 187)

[0698] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 1-{6-[(R)-3-piperidiloxi]-2-piridil}-2-alil-6-(p-clorofenilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (25 mg). Rendimiento: 20 mg (sal de TFA).

[0699] **Ejemplo 184 Síntesis de 6-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-1-(6-[[trans]-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi)piridin-2-il)-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 190) y 6-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-1-(6-[[cis]-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi)piridin-2-il)-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 189)**

[0700] 3-[(6-bromopiridin-2-il)oxi]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de terc-butilo

[0701] Este intermedio se obtuvo mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 4-((6-bromopiridin-2-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo mediante el uso de 2,6-dibromopiridina (2 g) y 3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de terc-butilo (1 equiv.). Rendimiento: 2,4 g (71 %) como un aceite incoloro. Mezcla de diastereómeros.

[0702] 3-({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}oxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de terc-butilo

[0703] Este intermedio se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante el uso de 3-[(6-bromopiridin-2-il)oxi]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de terc-butilo (850 mg). Se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0-40 % de acetato de etilo en éter de petróleo). Rendimiento: 687 mg de mezcla de diastereómeros (59 %) como aceite naranja.

[0704] 1-(6-{8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-iloxi}piridin-2-il)-6-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0705] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 3-({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}oxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de terc-butilo (400 mg) y clorhidrato de 1-metil-1H-pirazol-4-amina (1,1 equiv.). Rendimiento: 437 mg (en bruto) de mezcla de diastereómeros como un aceite marrón.

[0706] 6-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-1-(6-[[trans]-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi)piridin-2-il)-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona y 6-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-1-(6-[[cis]-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi)piridin-2-il)-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0707] Estos compuestos se prepararon mediante el uso de un método similar al descrito en la

síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 1-(6-{8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-iloxi}piridin-2-il)-6-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (422 mg, en bruto, mezcla de diastereómeros). Los diastereoisómeros se separaron mediante HPLC preparativa en C18 (CH₃CN/H₂O+0,1 %NH₃) para proporcionar 27 mg del Compuesto 189 y 56 mg del Compuesto 190.

[0708] Ejemplo 185 Síntesis de 2-alil-6-(1-isopropil-4-pirazolilamino)-1-{6-(9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-iloxi)-2-piridil}-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 193)

[0709] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de alil-6-(p-bromofenilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento 35 mg.

[0710] Ejemplo 186 Síntesis de 6-[(2,6-dimetilpiridin-4-il)amino]-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 199)

[0711] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona mediante el uso de 6-[(2,6-dimetilpiridin-4-il)amino]-1-[6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (en bruto). Rendimiento: 67 mg de sal de TFA como un polvo.

[0712] Ejemplo 187 Síntesis de 6-[[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 202)

[0713] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona mediante el uso de 6-[(2,6-dimetilpiridin-4-il)amino]-1-[6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (en bruto). Rendimiento: 105 mg de sal de TFA como un polvo.

[0714] Ejemplo 188 Síntesis de 2-metil-4-[(1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridin-2-il}-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino]benzonitrilo (Compuesto 204)

[0715] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 2-metil-4-({3-oxo-1-[6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}amino)benzonitrilo (en bruto). Rendimiento: 28 mg de sal de TFA como un polvo.

[0716] Ejemplo 189 Síntesis de 6-[(3-fluoro-5-metilfenil)amino]-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 205)

[0717] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxy]piridin-2-il}-6-(metilsulfanil)-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (100 mg) y 3-fluoro-5-metilanilina (1 equiv.). Rendimiento: 47 mg de sal de TFA (32 %) como un polvo blanco.

[0718] Ejemplo 190 Síntesis de 6-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 206)

[0719] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxy]piridin-2-il}-6-(metilsulfanil)-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (100 mg) y 4-fluoro-3-metilanilina (1 equiv.). Rendimiento: 30 mg de sal de TFA (21 %) como un polvo.

[0720] Ejemplo 191 Síntesis de 6-[(4-fluorofenil)amino]-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 207)

[0721] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxy]piridin-2-il}-6-(metilsulfanil)-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (100 mg) y 4-fluoroanilina (1 equiv.). Rendimiento: 30 mg de sal de TFA (21 %) como un polvo.

[0722] Ejemplo 192 Síntesis de 2-alil-6-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 246) y 2-alil-6-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 209)

[0723] 4-((6-(2-alil-6-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0724] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 2,262 mmol) en ácido acético (20 mL) se le agregó benzo[d]tiazol-5-amina (0,374 g, 2,488 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se sometió a agitación a 25°C durante 16 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró directamente a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con 10 % de metanol-DCM (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto anterior se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, tamaño de malla 100-200) mediante el uso de acetato de etilo-hexano (50-60 %) como eluyente para obtener 4-((6-(2-alil-6-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,1 g, 1,648 mmol, 72,9 % de

rendimiento) como un sólido marrón.

[0725] 2-alil-6-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 246)

[0726] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 1,665 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL), se le agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (2,0 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto resultante (300 mg) se purificó mediante HPLC preparativa X-Select C18 (19*250, 5 mL), fase móvil A: FA 0,1 M en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 246, 130 mg, 0,260 mmol, 15,60 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. Los 600 mg restantes se tomaron como estaban para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0727] 2-alil-6-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 209)

[0728] A una solución agitada de 2-alil-6-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (500 mg, 0,999 mmol) en THF (10 ml) se le agregó formaldehído al 20 % ac. (405 mg, 4,99 mmol) a 25 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 30 min. Después de 30 min se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (STAB 635 mg, 3,00 mmol) en partes bajo una atmósfera inerte. Después de completarse la adición de STAB, la mezcla de reacción se agitó hasta 25 °C y se continuó la agitación durante 1 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS después de completar la reacción. Se inactivó la mezcla de reacción mediante solución NaOH al 10 % y se extrajo con 10 % metanol-DCM. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en un vacío para proporcionar un compuesto bruto. Entonces se purificó el compuesto en bruto mediante HPLC preparativa. Después de la HPLC preparativa, las fracciones puras se liofilizaron para proporcionar 2-alil-6-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (80 mg, 0,428 mmol, 17 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

[0729] Ejemplo 193 Síntesis de 6-[(1,3-benzotiazol-6-il)amino]-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 212)

[0730] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona mediante el uso de 6-[(1,3-benzotiazol-6-il)amino]-1-[6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (21 mg, en bruto). Rendimiento: 19 mg de sal de TFA (80 %) como un polvo amarillo pálido.

[0731] Ejemplo 194 Síntesis de 6-[(1,2-benzoxazol-6-il)amino]-1-[6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-

il]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 214)

[0732] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 4-({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg) y 1,2-benzoxazol-6-amina (2 equiv.). Rendimiento: 145 mg.

[0733] Ejemplo 195 Síntesis de 2-alil-1-(3-(metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 217)

[0734] 2-alil-6-(metiltio)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0735] A una solución de 2-alil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (1,2 g, 5,40 mmol) en dicloroetano (15 mL) se le agregó ácido 3-nitrofenilo borónico (1,352 g, 8,10 mmol), carbonato de sodio (1,707 g, 16,20 mmol) y acetato de cobre (II) (0,49 g, 2,70 mmol) seguido por piridina (0,169 g, 1,080 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente y la temperatura se elevó a 70 °C y se agitó durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se filtró a través de celite y se lavó con MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (malla de sílice 100-200 con eluyente de 70-100 % de acetato de etilo y hexano) para obtener el compuesto puro 2-alil-6-(metiltio)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (700 mg, 1,794 mmol, 33,2 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0736] 2-alil-6-(metilsulfonil)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0737] A una solución agitada de 2-alil-6-(metiltio)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (50 mg, 0,146 mmol) en DCM (10 ml) se le agregó mCPBA (53,7 mg, 0,218 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte, y la mezcla se agitó durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Una vez que finalizó la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con solución de al 10 % ac. (10 mL) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto 2-alil-6-(metilsulfonil)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (30 mg, 0,024 mmol, 16,47 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. Este compuesto bruto se tomó como estaba para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0738] 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0739] A una solución agitada de 2-alil-6-(metiltio)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (0,7 g, 2,039 mmol) en AcOH (5 mL) se le agregó 1-metil-1H-indazol-5-amina (0,3 g, 2,039 mmol) y la mezcla se dejó agitar durante 16 h a temperatura ambiente. Se monitoreó el

progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Una vez completada la reacción, los solventes se evaporaron a presión reducida y el residuo obtenido se inactivó con solución acuosa de bicarbonato de sodio ac. al 10 % (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 300 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se
5 filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (malla de sílice 100-200 con eluyente de 10-20 % de acetato de etilo y hexano) para obtener el compuesto puro 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (600 mg, 1,221 mmol, 66,51 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

10 **[0740]** (2-alil-1-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)(1-metil-1H-indazol-5-il)carbamato de terc-butilo

[0741] A una solución agitada de 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (0,2 g, 0,452 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió TEA (0,452 mmol) y anhídrido de Boc (0,148 g, 0,678 mmol) a 0 °C bajo atmósfera inerte y la mezcla resultante se dejó
15 agitar durante 16 h a temperatura ambiente. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo en acetato de etilo (2 X 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (2-alil-1-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)(1-metil-
20 1H-indazol-5-il)carbamato de terc-butilo (250 mg, 0,424 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0742] (2-alil-1-(3-aminofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)(1-metil-1H-indazol-5-il)carbamato de terc-butilo

[0743] A una solución agitada de (2-alil-1-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)(1-metil-1H-indazol-5-il)carbamato de terc-butilo (250 mg, 0,461 mmol) en EtOH (3,0 mL) y agua (10 mL) se le añadió hierro (257 mg, 4,61 mmol) y NH₄Cl (246 mg, 4,61 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo en acetato de etilo (2 X30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron
30 sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (malla de gel de sílice 100-200 con eluyente de 50-80 % de acetato de etilo y hexano) para proporcionar (2-alil-1-(3-aminofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)(1-metil-1H-indazol-5-il)carbamato de terc-butilo (0,150 g, 0,234 mmol, 50,8 % de rendimiento) como un compuesto sólido marrón.

35 **[0744]** (2-allil-1-(3-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)(1-metil-1H-indazol-5-il)carbamato de terc-butilo

[0745] A una solución agitada de (2-alil-1-(3-aminofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)(1-metil-1H-indazol-5-il)carbamato de terc-butilo (0,15 g, 0,293 mmol), 1-metilpiperidin-4-ona (0,033 g, 0,293 mmol) en Dicloroetano (5 mL) se le añadió AcOH (1 mL) bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y entonces se enfrió hasta 0 °C. Se añadió STAB (0.311 g, 0,293 mmol) y la mezcla se dejó agitar durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo en acetato de etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (malla de sílice 100-200 con eluyente de 0-20 % MeOH y DCM) para proporcionar (2-alil-1-(3-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)(1-metil-1H-indazol-5-il)carbamato de terc-butilo (140 mg, 0,204 mmol, 69,8 % de rendimiento) como un compuesto sólido amarillo.

[0746] (2-allil-1-(3-(metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)(1-metil-1H-indazol-5-il)carbamato de terc-butilo

[0747] A una solución agitada de (2-allil-1-(3-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)(1-metil-1H-indazol-5-il)carbamato de terc-butilo (0,130 g, 0,213 mmol) en THF (2 mL) se le agregó NaH (0,012 g, 0,533 mmol) y se dejó agitar durante 30 min a 0 °C bajo atmósfera inerte. Se añadió MeI (0,030 g, 0,213 mmol) y la mezcla se dejó agitar durante 16 h a temperatura ambiente. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto (2-alil-1-(3-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)(1-metil-1H-indazol-5-il)carbamato de terc-butilo (120 mg) como un sólido amarillo. El compuesto bruto se tomó como estaba para la siguiente etapa sin purificación.

[0748] 2-alil-1-(3-(metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0749] A una solución agitada de (2-allil-1-(3-(metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)(1-metil-1H-indazol-5-il)carbamato de terc-butilo (90 mg, 0,144 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó HCl 4 M en 1,4dioxano (0,3 mL, 1,200 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el residuo bruto, compuesto que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: X-select CSH C18, fase móvil A: 0,1 % de ácido fórmico en agua, fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo: 15.0 mL/Min, Rt-10,8) para proporcionar 2-alil-1-(3-(metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)-6-

((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (7,7 mg, 0,015 mmol, 10,09 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0750] Ejemplo 196 Síntesis de 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(3-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 218)

5 **[0751]** A una solución agitada de 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (210 mg, 0,423 mmol) en THF (5 mL) se le agregó formaldehído ac. al 37 % (172 mg, 2,114 mmol) a 25 °C, y la mezcla se agitó durante 10 min, a continuación, se añadió STAB (269 mg, 1,269 mmol) en partes. Después de completarse la adición de STAB, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La evolución de la reacción se
10 monitoreó mediante UPLC. Una vez que finalizó la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con TFA, seguido por amoníaco en MeOH. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio ac., se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa (método FA) para
15 proporcionar 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(3-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (21,22 mg, 0,040 mmol, 9,53 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0752] Ejemplo 197 Síntesis de 2-alil-6-((4-(2-fluoroetoxi)fenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 233) y 2-alil-6-((4-(2-fluoroetoxi)fenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 234)

[0753] 1-(2-fluoroetox)-4-nitrobenceno

[0754] A una solución agitada de 4-nitrofenol (1,5 g, 10,78 mmol) en DMF (10 ml) se le agregó K₂CO₃ (4,47 g, 32,3 mmol) seguido por la adición de 1-fluoro-2-yodoetano (2, 1,876 g, 10,78 mmol)
25 a 0 °C bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 horas. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, se añadió agua (20 mL) y el sólido resultante se filtró y se lavó con n-hexano para obtener el compuesto puro 1-(2-fluoroetoxi)-4-nitrobenceno (3, 1,5 g, 8,10 mmol, rendimiento del 75 %) como un sólido blanco.

[0755] 4-(2-fluoroetox)anilina

30 **[0756]** A una solución agitada de 1-(2-fluoroetoxi)-4-nitrobenceno (1 g, 5,40 mmol) en MeOH (10 ml) se le agregó Pd/C al 10 % (0,575 g, 0,540 mmol) a t.a. bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó bajo presión de vejiga de H₂ durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se filtró a través de celite y se lavó con MeOH (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se recogieron y los solventes se
35 evaporaron a presión reducida para proporcionar 4-(2-fluoroetoxi)anilina (850 mg, 4,82 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido marrón.

[0757] 4-((6-(2-alil-6-((4-(2-fluoroetoxi)fenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0758] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 1,885 mmol) en AcOH (12 ml) se le agregó 4-(2-fluoroetoxi)anilina (0,439 g, 2,83 mmol) a t.a. bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 horas. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de que se completó la reacción, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se inactivó con NaHCO₃ ac. (50 mL) y luego se extrajo con EA (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂/malla 230-400; ~50-80 % de EtOAc/n-hexano para proporcionar 4-((6-(2-alil-6-((4-(2-fluoroetoxi)fenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,793 mmol, 42,1 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0759] 2-alil-6-((4-(2-fluoroetoxi)fenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0760] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((4-(2-fluoroetoxi)fenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,826 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se le agregó HCl 4 M en dioxano (1 ml, 4,00 mmol) a 0 °C bajo atmósfera inerte, y la mezcla entonces se agitó a t.a. durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con n-hexano para obtener el compuesto 2-alil-6-((4-(2-fluoroetoxi)fenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (400 mg, 0,792 mmol, 95,84 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. Se tomaron cincuenta mg del compuesto anterior y se purificaron por HPLC preparativa (columna: X-select CSH C18, fase móvil A: acetato de amonio en agua, fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo: 15,0 ml/min, Rt-10,8) para obtener el compuesto puro.

[0761] 2-alil-6-((4-(2-fluoroetoxi)fenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0762] A una solución agitada de 2-alil-6-((4-(2-fluoroetoxi)fenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (400 mg, 0,791 mmol) en THF (5 ml) se le agregó formaldehído al 37 % (0,4 mL, 3,96 mmol) seguido por la adición de STAB (503 mg, 2,374 mmol) en partes. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 horas. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con NH₃ en MeOH seguido por TFA a t.a. y se extrajo con 10 % de MeOH en DCM (2 X 100 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para producir el residuo bruto, compuesto que se purificó mediante HPLC preparativa

(columna: X-select CSH C18, fase móvil A: acetato de amonio en agua, fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo: 15,0 mL/Min, Rt-10,8) para proporcionar 2-alil-6-((4-(2-fluoroetoxi)fenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (143 mg, 0,271 mmol, 34,3 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0763] Ejemplo 198 Síntesis de 2-etil-6-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 235)

[0764] *2-etil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[0765] Una solución agitada de 2-etil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (1 g, 4,76 mmol), 2-bromo-6-fluoropiridin (0,837 g, 4,76 mmol), trans-N,N-Dimetiletilendiamina (0,397 g, 4,50 mmol) y carbonato de potasio (1,972 g, 14,27 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml), se desgaseificó durante 5 min, entonces se agregó yoduro de cobre (I) (0,904 g, 4,76 mmol) a 25 °C y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró en una almohadilla de celite y se lavó con acetato de etilo (250 mL). Se evaporó el filtrado a presión reducida. El material en bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂/malla 100-200; 20-30 % de acetato de etilo-hexano) para proporcionar 2-etil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (1 g, 3,28 mmol, 68,9 % de rendimiento) como un sólido marrón pálido.

[0766] *2-etil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-6-(metilsulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[0767] A una solución agitada de 2-etil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (700 mg, 2,293 mmol) en diclorometano (30 ml) se le agregó mCPBA (1187 mg, 4,81 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 mL) y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio (2 X 150 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-etil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-6-(metilsulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona en bruto (600 mg, 1,138 mmol, 49,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

[0768] *2-etil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-6-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[0769] A una solución agitada de 2-etil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-6-(metilsulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (650 mg, 1,927 mmol) en ácido acético (5 mL) se le agregó 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina (312 mg, 2,120 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción resultante a t.a. durante 16 horas. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión

reducida para obtener material bruto que se purificó por cromatografía flash (SiO₂/malla 100-200; 10-15 % de metanol-DCM) para proporcionar 2-etil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-6-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (550 mg, 1,238 mmol, 64,2 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

5 **[0770]** 2-etil-6-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0771] Se añadió NaH (60 % en aceite) (90,6 mg, 2,078 mmol) a una solución agitada de 1-metilpiperidin-4-ol (170 mg, 0,720 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente y luego la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Se añadió 2-etil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-6-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (400 mg, 0,990 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada (150 mL) y se extrajo con 10 % de metanol-DCM (2 X 100 mL). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativa (Shimpak C₁₈(250 X 19 mm), fase móvil A: 10 mm ABC en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para proporcionar 2-etil-6-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (75 mg, 0,149 mmol, rendimiento del 30,1 %) como un sólido blancuzco.

[0772] Ejemplo 199 Síntesis de 2-alil-6-((1-metil-1H-indol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 236)

[0773] 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0774] A una solución de 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,7 g, 5,42 mmol) en DCM (30 ml), se le agregó mCPBA (1,869 g, 10,83 mmol) en partes en la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. La mezcla de reacción se inactivó con sodio de bicarbonato de sodio. al 10 % en agua (50 mL) y se extrajo con DCM (250 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera (250 ml) y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 3,58 mmol, 66.1 % de rendimiento) como una goma amarilla. El compuesto bruto se tomó como estaba para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0775] 4-(6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0776] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,942 mmol) en ácido

acético (10 ml), se le agregó 1-metil-1H-indol-5-amina (138 mg, 0,942 mmol) en la mezcla de reacción y se agitó a T.A. durante 6 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. La mezcla de reacción se concentró al vacío obteniéndose un compuesto en bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, tamaño de malla 60-120) mediante el uso de acetato de etilo-hexano (55 a 60 %) como eluyente para obtener 4-(6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 0,674 mmol) como un sólido marrón.

[0777] *2-alil-6-((1-metil-1H-indol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[0778] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,670 mmol) en DCM (10 ml), se le agregó ácido metanosulfónico (322 mg, 3,35 mmol) en la mezcla de reacción y se agitó a T.A. durante 6 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se neutralizó con solución acuosa de bicarbonato de sodio (50 ml) y se extrajo con 10 % de metanol-DCM. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar un compuesto bruto. El compuesto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (método de acetato de amonio). Las fracciones puras se recogieron y se liofilizaron para proporcionar 2-alil-6-((1-metil-1H-indol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (23 mg, 0,045 mmol, 6,74 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0779] Ejemplo 200 Síntesis de 2-alil-6-((6-metilpiridin-3-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 237)

[0780] *4-((6-(2-alil-6-((6-metilpiridin-3-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

[0781] Una mezcla agitada de 4-((6-(2-alil-6-amino-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,642 mmol) y carbonato de potasio (310 mg, 2,246 mmol) en dioxano (8 ml) se desgasificó durante 20 min a temperatura ambiente en atmósfera inerte, luego se añadió 5-bromo-2-metilpiridina (143 mg, 0,834 mmol) y se agitó a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante UPLC; tras completarse la reacción, se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado recogido se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, tamaño de malla 100-200) utilizando acetato de etilo-éter de petróleo (30 %-40 %) como eluyente para obtener 4-((6-(2-alil-6-((6-metilpiridin-3-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,601 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0782] *2-alil-6-((6-metilpiridin-3-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[0783] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((6-metilpiridin-3-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,269 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL), se le agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (2,0 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativa X-Select C18 (19*250, 5 mL), fase móvil A: 10 MM AA en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((6-metilpiridin-3-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (33 mg, 0,072 mmol, 26,8 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0784] Ejemplo 201 Síntesis de 6-((1H-indazol-5-il)amino)-2-alil-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 238)

[0785] *2-alil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-6-(metilsulfonilo)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[0786] A una solución agitada de 2-alil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (1 g, 3,15 mmol) en DCM (10 ml) se le agregó m-CPBA (1,679 g, 6,62 mmol) a 0 °C bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM para obtener 2-alil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-6-(metilsulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona en bruto (1 g, 2,86 mmol, rendimiento del 91 %). Este compuesto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

[0787] *6-((1H-indazol-5-il)amino)-2-alil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[0788] A una solución agitada de 2-alil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-6-(metilsulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (1 g, 2,86 mmol) en AcOH (5 ml) se le agregó 1H-indazol-5-amina (0,572 g, 4,29 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 16 horas. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂/malla 230-400; 5-20 % MeOH-DCM) para proporcionar 6-((1H-indazol-5-il)amino)-2-alil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (600 mg, 1,491 mmol, 52,1 % de rendimiento) como un sólido gomoso marrón.

[0789] *5-((2-alil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo*

[0790] A una solución agitada de 6-((1H-indazol-5-il)amino)-2-alil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (400 mg, 0,994 mmol) en DCM (10 ml) se le agregó TEA (0,693 ml, 4,97 mmol) seguido por la adición de DMAP (24,29 mg, 0,199 mmol) y Boc-anhídrido (0,277 ml, 1,193 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte. Luego, la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, se añadió agua (40 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener un compuesto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂/malla 230-400; 50-100 % de acetato de etilo-éter de petróleo) para obtener 5-((2-alil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,796 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0791] 5-((2-alil-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo

[0792] A una solución agitada de 1-metilpiperidin-4-ol (241 mg, 2,090 mmol) en THF (2 ml) se le agregó NaH (84 mg, 2,090 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Luego se añadió 5-((2-alil-1-(6-fluoropiridin-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,697 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada y el sólido formado se filtró y se secó al vacío para proporcionar 5-((2-alil-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,586 mmol, rendimiento del 84 %) como un sólido blancuzco. Este compuesto, como estaba, se llevó a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

[0793] 6-((1H-indazol-5-il)amino)-2-alil-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0794] A una solución agitada de 5-((2-alil-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,586 mmol) en DCM (15 ml) se le agregó HCl 4 M en dioxano (3 ml, 12 mmol) a 0 °C bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto resultante se lavó con n-hexano para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó por HPLC preparativa (X Select C18, 19 X 250, fase móvil A: 0,1 % AA en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para proporcionar 6-((1H-indazol-5-il)amino)-2-alil-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (77 mg, 0,128 mmol, rendimiento del 26 %) como un sólido blancuzco.

[0795] Ejemplo 202 Síntesis de 2-alil-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-(7-quinolilamino)-1,2-

dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 243)

[0796] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento 50 mg.

- 5 [0797] **Ejemplo 203 Síntesis de 2-alil-6-((4-fluorofenil)amino)-1-(2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 348) y 2-alil-6-((4-fluorofenil)amino)-1-(2-((piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 247)**

10 [0798] 4-((4-(2-alil-6-((4-fluorofenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0799] A una solución agitada de 4-((4-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,376 mmol) en ácido acético (2 ml) se le agregó 4-fluoroanilina (62,7 mg, 0,564 mmol) a t.a. bajo atmósfera inerte. Después, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, el solvente se evaporó a presión reducida. A este residuo se le agregó NaHCO₃ ac. (10 mL), en el que apareció un sólido, se filtró y se lavó con MTBE y n-hexano para proporcionar 4-((4-(2-alil-6-((4-fluorofenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-2-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0,270 mmol, rendimiento del 71,8 %) como un sólido blancuzco.

20 [0800] 2-alil-6-((4-fluorofenil)amino)-1-(2-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0801] A una solución agitada de 4-((4-(2-alil-6-((4-fluorofenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,533 mmol) en dioxano (3 ml) se le agregó HCl 4 M en dioxano (2 ml, 8,00 mmol) a 0 °C bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 horas. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, el solvente se evaporó a presión reducida. Se recogió un sólido. Este sólido se lavó con n-hexano para obtener 2-alil-6-((4-fluorofenil)amino)-1-(2-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (240 mg, 0,498 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. Se tomaron 40 mg del compuesto anterior y se purificaron mediante HPLC preparativa (columna: X-select CSH C18, fase móvil A: acetato de amonio en agua, fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo:15,0 mL/Min, Rt-10,8) para proporcionar el compuesto puro (6,98 mg).

30 [0802] 2-alil-6-((4-fluorofenil)amino)-1-(2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

35 [0803] A una solución agitada de 2-alil-6-((4-fluorofenil)amino)-1-(2-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (300 mg, 0,649 mmol) en THF (4 ml) se le agregó

formaldehído al 37 % (0,240 ml, 1,946 mmol) seguido por la adición de STAB (687 mg, 3,24 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 horas. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con NH₃ en MeOH seguido por TFA a t.a. y se extrajo con 10 % de MeOH en DCM (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para producir el residuo bruto, compuesto que se purificó mediante HPLC preparativa (X Select C₁₈, 19 X 250, fase móvil A: 10 mm de bicarbonato de amonio en agua en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((4-fluorofenil)amino)-1-(2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (26 mg, 0,054 mmol, 8,4 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0804] Ejemplo 204 Síntesis de 2-alil-1-(2-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)-6-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 252) y 2-alil-1-(2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)-6-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 253)

[0805] 4-yodo-2-(metiltio)pirimidina

[0806] A la solución de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina (1 g, 6,23 mmol) en un vial, se añadió ácido yodhídrico (10 ml, 73,1 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, el sólido se filtró y el sólido recolectado se disolvió en agua, se inactivó con NaHCO₃ ac. (2 X 50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La capa orgánica recolectada se lavó con tiosulfato de sodio acuoso (100 mL) y el solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto puro 4-yodo-2-(metiltio)pirimidina (800 mg, 3,01 mmol, 48,4 % de rendimiento) como un sólido incoloro gomoso.

[0807] 4-yodo-2-(metilsulfonil)pirimidina

[0808] A una solución agitada de 4-yodo-2-(metiltio)pirimidina (1 g, 3,97 mmol) en DCM (10 ml) se le agregó mCPBA (1,369 g, 7,93 mmol) a t.a. bajo una atmósfera inerte. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 horas. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, se añadió NaHCO₃ ac. (50 mL) y la mezcla se extrajo con EA (2 X 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el 4-yodo-2-(metilsulfonil)pirimidina en bruto (3, 1,1 g, 1,700 mmol, 42,9 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. Este compuesto se tomó como estaba para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

[0809] 4-((4-yodopiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0810] A una solución agitada de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 3,97 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C bajo atmósfera inerte se le agregó NaH (477 mg, 11,92 mmol), seguido por la adición de 4-yodo-2-(metilsulfonil)pirimidina (1,129 g, 3,97 mmol), que se disolvió en THF (5 mL). La mezcla se agitó a t.a. durante 20 min. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Tras completar la reacción, la reacción se inactivó con agua helada (50 mL) a 0 °C y se

extrajo con EA (2 X 100 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂/malla 230-400; 20-40 % EA-n-hexano) para obtener 4-((4-yodopirimidin-2-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,600 mmol, rendimiento del 15,09 %) como un sólido blancuzco.

[0811] 4-((4-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0812] A una solución agitada de 2-alil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (2,5 g, 11,25 mmol) en dioxano (5 ml) se le agregó 4-((4-yodopirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,56 g, 11,25 mmol) seguido por la adición de K₂CO₃ (4,66 g, 33,7 mmol) y N,N'-dimetil etilen diamina (0,990 g, 11,25 mmol). La mezcla se desgasificó durante 30 min, luego se agregó yoduro de cobre (I) (2,142 g, 11,25 mmol) y nuevamente la mezcla se desgasificó durante 5 min y luego se agitó a 100 °C durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EA (2 X 20 mL). El filtrado combinado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para producir el residuo bruto, compuesto que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂/malla 230-400; 55-70 % EA-n-hexano) para proporcionar 4-((4-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 1,149 mmol, 10,21 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0813] 4-((4-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0814] A una solución agitada de 4-((4-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 0,901 mmol) en DCM (10 ml) se le agregó mCPBA (311 mg, 1,801 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de completar la reacción, se agregó solución de NaHCO₃ ac. y la mezcla se extrajo con EA (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Los solventes se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto 4-((4-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,241 mmol, 26.7 % de rendimiento). Este compuesto en bruto, como estaba, se lleva a la siguiente etapa sin ninguna purificación.

[0815] 4-((4-(2-alil-3-oxo-6-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0816] A una solución agitada de 4-((4-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,752 mmol) en ácido acético (2 ml) se le agregó 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)anilina (216 mg, 1,129 mmol) a t.a. bajo atmósfera

inerte. La mezcla se agitó durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de que se completó la reacción, el solvente se evaporó a presión reducida, se agregó hielo y la mezcla resultante se inactivó lentamente con NaHCO₃ ac. (10 mL). Apareció un sólido que se filtró y se secó al vacío. El sólido recogido se lavó con MTBE (4 mL) y n-hexano (10 mL) para obtener 4-((4-(2-alil-3-oxo-6-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-2-il)oxi)piperidina-1-carboxilato (400 mg, 0,548 mmol, rendimiento del 72,8 %) como un sólido blancuzco.

[0817] *2-alil-1-(2-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)-6-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[0818] A una solución agitada de 4-((4-(2-alil-3-oxo-6-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 0,700 mmol) en dioxano (3 ml) se le agregó HCl 4 M en dioxano (2 mL, 8,00 mmol) a 0 °C bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 horas. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de que se completó la reacción, el solvente se evaporó a presión reducida y apareció un sólido que se recogió. Este sólido se lavó con n-hexano para obtener 2-alil-1-(2-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)-6-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (360 mg, 0,66 mmol, 94,7 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. Se tomaron 60 mg del compuesto anterior y se purificaron mediante HPLC preparativa (columna: X-select CSH C18, fase móvil A: acetato de amonio en agua, fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo: 15,0 mL/Min, Rt-10,8) para proporcionar el compuesto puro (31,2 mg).

[0819] *2-alil-1-(2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)-6-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[0820] A una solución agitada de 2-alil-1-(2-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)-6-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (250 mg, 0,461 mmol) en THF (4 ml) se le agregó formaldehído (2,88 ml, 2,304 mmol) seguido por la adición de STAB (293 mg, 1,382 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con NH₃ en MeOH seguido por TFA a t.a. y se extrajo con 10 % de MeOH en DCM (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para producir el residuo bruto, compuesto que se purificó mediante HPLC preparativa (X Select C18, 19 X 250, fase móvil A: 10 mm de bicarbonato de amonio en agua en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-1-(2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)-6-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (43 mg, 0,076 mmol, 16,56 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0821] **Ejemplo 205 Síntesis de 2-alil-6-((4-etoxifenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 254) y 2-alil-6-((4-etoxifenil)amino)-**

1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona(Compuesto 255)

[0822] *1-etoxi-4-nitrobenceno*

[0823] A una solución agitada de 4-nitrofenol (1, 1,5 g, 10,78 mmol) en DMF (10 ml) se le agregó bromoetano (2, 0,959 ml, 12,94 mmol) y K₂CO₃ (4,47 g, 32,3 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Tras completarse la reacción, la mezcla se diluyó con agua (250 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 250 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 1-etoxi-4-nitrobenceno (1,7 g, 10,07 mmol, rendimiento del 93 %) como un sólido blancuzco.

[0824] *4-etoxianilina*

[0825] A una solución agitada de 1-etoxi-4-nitrobenceno (1,5 g, 8,97 mmol) en etanol (20 ml) se le agregó Pd/C (0,955 g, 8,97 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 16 h bajo una atmósfera de vejiga de hidrógeno. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez que finalizó la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado recogido se concentró a presión reducida para obtener el compuesto en bruto 4-etoxianilina (1,2 g, 7,96 mmol, rendimiento del 89 %) como un compuesto líquido marrón.

[0826] *4-((6-(2-alil-6-((4-etoxifenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

[0827] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 1,885 mmol) en AcOH (10 ml) se le agregó 4-etoxianilina (0,310 g, 2,262 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con agua (250 mL) y se extrajo con acetato de etilo (250 mL X 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un compuesto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂/malla 230-400; 50-70 % de acetato de etilo en n-hexano) para proporcionar 4-((6-(2-alil-6-((4-etoxifenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,817 mmol, 43,3 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0828] *2-alil-6-((4-etoxifenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[0829] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((4-etoxifenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,851 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (1 mL, 4,25 mmol) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, se evaporó el solvente a presión reducida; el residuo obtenido se lavó

con n-hexano, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 2-alil-6-((4-etoxifenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (450 mg, 0,785 mmol, rendimiento del 92 %) como un sólido amarillo. Se tomaron 50 mg del compuesto anterior y se purificaron mediante HPLC preparativa (columna: X-select CSH C18, fase móvil A: acetato de amonio en agua, fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo:15,0 mL/Min, Rt-10,8) para proporcionar el compuesto puro (26,49 mg).

[0830] 2-alil-6-((4-etoxifenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0831] A una solución agitada de 2-alil-6-((4-etoxifenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (450 mg, 0,923 mmol) en THF (10 ml) se le agregó formaldehído (0,5 ml, 13,57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se añadió STAB (105 mg, 2,77 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar durante 1 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con TFA, seguido de NH₃ metanólico y agua. La mezcla se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 2-alil-6-((4-etoxifenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (150 mg, 0,293 mmol, 31,8 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0832] Ejemplo 206 Síntesis de 2-alil-6-((4-isobutoxifenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 256) y 2-alil-6-((4-isobutoxifenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 257)

[0833] 1-isobutoxi-4-nitrobenceno

[0834] A una solución agitada de 4-nitrofenol (1 g, 7,19 mmol) en DMF (10 ml) se le agregó carbonato de potasio (2,98 g, 21,57 mmol) y 1-bromo-2-metilpropano (0,782 ml, 7,19 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte. Luego, la mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM para obtener el compuesto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂/malla 100-200; 40-50 % acetato de etilo-hexano) para obtener 1-isobutoxi-4-nitrobenceno (700 mg, 2,87 mmol, rendimiento del 39,9 %) como un sólido blancuzco.

[0835] 4-isobutoxianilina

[0836] A una solución desgasificada de 1-isobutoxi-4-nitrobenceno (800 mg, 4,10 mmol) en metanol (20 ml) se le agregó Pd-C de 10 % (436 mg, 4,10 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno utilizando presión de hidrógeno a temperatura

ambiente durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró en atmósfera de nitrógeno a través de una capa de celite para eliminar el catalizador; la capa de celite se lavó con metanol (100 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4-isobutoxianilina (700 mg, 3,39 mmol, rendimiento del 83 %) como un sólido gomoso negro. Este compuesto, como estaba, se lleva a la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0837] 4-((6-(2-alil-6-((4-isobutoxifenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0838] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 1,508 mmol) en ácido acético (5 ml) se le agregó 4-isobutoxianilina (498 mg, 3,02 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con 10 % de MeOH-DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-((6-(2-alil-6-((4-isobutoxifenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en bruto (800 mg, 1,299 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido gomoso marrón.

[0839] 2-alil-6-((4-isobutoxifenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0840] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((4-isobutoxifenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,162 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó HCl 4 M en dioxano (3 ml, 12 mmol) a 0 °C y bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto se lavó con bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM para obtener el compuesto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (X Select C18, 19 x 250, fase móvil A: FA al 0,1 % en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((4-isobutoxifenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (10 mg, 0,019 mmol, 11,94 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0841] 2-alil-6-((4-isobutoxifenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0842] A una solución agitada de 2-alil-6-((4-isobutoxifenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (200 mg, 0,388 mmol) en THF (5 ml) se le agregaron formaldehído (31,5 mg, 0,388 mmol) y STAB (247 mg, 1,164 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción

mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se lavó con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (X Select C18, 19 X 250, fase móvil A: FA al 0,1 % en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((4-isobutoxifenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (95 mg, 0,179 mmol, 46,2 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0843] Ejemplo 207 Síntesis de 2-alil-6-((4-(ciclopropilmetoxi)fenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 259) y 2-alil-6-((4-(ciclopropilmetoxi)fenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 258)

[0844] 1-(ciclopropilmetoxi)-4-nitrobenceno

[0845] A una solución agitada de 4-nitrofenol (1,5 g, 10,78 mmol) en DMF (10 ml) se le agregaron K₂CO₃ (4,47 g, 32,3 mmol) y (bromometil)ciclopropano (1,046 ml, 10,78 mmol) a 0 °C bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, se añadió agua helada y la mezcla se agitó durante otros 10 minutos. El sólido se filtró, se lavó con n-hexano y se secó al vacío para proporcionar 1-(ciclopropilmetoxi)-4-nitrobenceno (1,2 g, 6,21 mmol, rendimiento del 57,6 %) como un sólido amarillo.

[0846] 4-(ciclopropilmetoxi)anilina

[0847] A una solución agitada de 1-(ciclopropilmetoxi)-4-nitrobenceno (1 g, 5,18 mmol) en etanol (10 ml) se le agregó Pd/C al 10 % (0,551 g, 5,18 mmol) a 25 °C bajo atmósfera inerte, y se dejó agitar bajo presión de vejiga de H₂ a t.a. durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (2 X 100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(ciclopropilmetoxi)anilina (750 mg, 4,60 mmol, rendimiento del 89 %) como un sólido gomoso marrón.

[0848] 4-((6-(2-alil-6-((4-(ciclopropilmetoxi)fenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0849] A una mezcla de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 1,885 mmol) en AcOH (15 ml) se le agregó 4-(ciclopropilmetoxi)anilina (0,369 g, 2,262 mmol) a t.a. bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se agregó agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con 10 % de NaHCO₃ ac., se secaron sobre solvente de Na₂SO₄ anhidro, y se evaporaron a presión reducida para obtener un compuesto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (malla de sílice 100-200 utilizando un eluyente de 70-80 % de acetato de etilo y hexano) para obtener 4-((6-(2-alil-6-((4-(ciclopropilmetoxi)fenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (460 mg, 0,750 mmol, rendimiento del 39,8 %).

[0850] *2-alil-6-((4-(ciclopropilmetoxi)fenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[0851] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((4-(ciclopropilmetoxi)fenil) amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 0,734 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le agregó HCl 4 M en dioxano (0,326 ml, 1,304 mmol) a 0 °C bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, se evaporó el solvente a presión reducida y apareció un sólido que se recogió y se lavó con n-hexano para obtener 2-alil-6-((4-(ciclopropilmetoxi)fenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (320 mg, 0,623 mmol, 84,8 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. Se tomaron 140 mg del compuesto anterior y se purificaron mediante HPLC preparativa (columna: X-select CSH C18, fase móvil A: Agua (con 0,1 % de AA), fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo: 15,0 mL/min, Rt-12,8) para obtener el compuesto puro (101, 71 mg).

[0852] *2-alil-6-((4-(ciclopropilmetoxi)fenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[0853] A una solución agitada de 2-alil-6-((4-(ciclopropilmetoxi)fenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (270 mg, 0,526 mmol) en THF (10 mL) se le agregó formaldehído al 37 % (0,3 mL, 2,63 mmol), seguido por la adición de STAB (334 mg, 1,577 mmol) a t.a. La mezcla se agitó durante 1 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con NH₃ en MeOH seguido por TFA a t.a. y agua. La mezcla se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para producir el residuo bruto, compuesto que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: X-select CSH C18, fase móvil A: Agua (con 0,1 % de AA), fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo: 15,0 mL/min, Rt-12,8) para obtener 2-alil-6-((4-(ciclopropilmetoxi)fenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (68 mg, 0,128 mmol, 24,27 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0854] **Ejemplo 208 Síntesis de 2-alil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[p-(1,4-tiazinan-4-il)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 261)**

[0855] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis

de 2-alil-6-((6-metilpiridin-3-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 4-(p-bromofenil)-1,4-tiazinano (46,9 mg, 182 μ mol) y 4-[6-(2-alil-6-amino-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il)-2-piridiloxi]-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (85 mg). Rendimiento 20 mg.

[0856] Ejemplo 209 Síntesis de 2-alil-6-(4-morfolino-3-toluidino)-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 262)

[0857] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 4-[6-[2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]-2-piridiloxi]-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (0.20 g) y 4-morfolino-3-tolilamina (92,5 mg). Rendimiento 180 mg.

[0858] Ejemplo 210 Síntesis de rel-(S)-2-alil-1-(6-(azepan-4-iloxi)piridin-2-il)-6-((4-fluorofenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 266), rel-(S)-2-alil-6-((4-fluorofenil)amino)-1-(6-((1-metilazepan-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 351), rel-(R)-2-alil-1-(6-(azepan-4-iloxi)piridin-2-il)-6-((4-fluorofenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 344), y rel-(R)-2-alil-6-((4-fluorofenil)amino)-1-(6-((1-metilazepan-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 372)

[0859] 4-((6-bromopiridin-2-il)oxi)azepan-1-carboxilato de terc-butilo

[0860] A una solución agitada de 2-bromo-6-fluoropiridina (1,5 g, 8,52 mmol) en THF (30 ml) se le agregó NaH (0,686 g, 17,90 mmol) seguido por la adición de 4-hidroxiazepan-1-carboxilato de terc-butilo (1,835 g, 8,52 mmol) a 0 °C bajo atmósfera inerte y la mezcla se dejó agitar a 60 °C durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió con agua helada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (malla de sílice 100-200 con un eluyente de 40-50 % de acetato de etilo y hexano) para obtener 4-((6-bromopiridin-2-il)oxi)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (2.0 g, 5,33 mmol, 62,6 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0861] 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)azepan-1-carboxilato de terc-butilo

[0862] A una solución agitada de 4-((6-bromopiridin-2-il)oxi)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (5,01 g, 13,50 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se le agregó 2-alil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (2,5 g, 11,25 mmol), N,N-Dimetiletilenediamina (0,992 g, 11,25 mmol) y K₂CO₃ (4,66 g, 33,7 mmol). La mezcla se desgasificó durante 20 min a t.a. bajo atmósfera inerte, luego se agregó CuI (2,137 g, 11,25 mmol) y nuevamente la mezcla se desgasificó durante 5 min. La mezcla se agitó a 100 °C durante 5 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una

vez completada la reacción, la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (malla de sílice 100-200 con un eluyente de 40-50 % de acetato de etilo y hexano) para obtener 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (1.9 g, 3,08 mmol, 27,4 % de rendimiento) como un sólido gomoso.

[0863] 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)azepan-1-carboxilato de terc-butilo

[0864] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 3,90 mmol), en DCM (20 ml) se le agregó mCPBA (1,885 g, 8,19 mmol) a 0 °C bajo atmósfera inerte, y la mezcla resultante se dejó agitar a t.a. durante 3 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Una vez que finalizó la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ ac. (100 mL) y se extrajo con DCM (2 X 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 g, 1,124 mmol, rendimiento del 28,8 %). Este compuesto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

[0865] 4-((6-(2-alil-6-((4-fluorofenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)azepan-1-carboxilato de terc-butilo

[0866] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 3,12 mmol) en ácido acético (15ml) se le agregó 4-fluoro anilina (0,296 ml, 3,12 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar a t.a. durante 16h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Después de que se completó la reacción, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se inactivó con NaHCO₃ ac. (100 mL) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un compuesto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (malla de sílice 100-200 con eluyente de 40-50 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 4-((6-(2-alil-6-((4-fluorofenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 1,650 mmol, 52,9 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. Este compuesto puro se separó mediante SFC quiral (I-CELULOSA-Z, 0,5 % IPAm en ACN-IPA-60-40, temperatura del horno: 40, posición de la columna: 4, presión BPR: 102,0 kg/cm²) para obtener los dos enantiómeros.

[0867] *rel-(R)-2-alil-1-(6-(azepan-4-iloxi)piridin-2-il)-6-((4-fluorofenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[0868] A una solución agitada de *rel-(R)-4-((6-(2-alil-6-((4-fluorofenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-*

pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (el primer enantiómero de elución, 230 mg, 0,4 mmol) en DCM (5 ml) se le agregó HCl 4 M en dioxano (0,1 ml, 0,052 mmol) a 0 °C bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 horas. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, el solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar rel-(R)-2-alil-1-(6-(azepan-4-iloxi)piridin-2-il)-6-((4-fluorofenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (180 mg, 0,40 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. Se tomaron 40 mg del compuesto anterior y se purificaron mediante HPLC preparativa (columna: X-select CSH C18, fase móvil A: acetato de amonio en agua, fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo: 15,0 mL/Min, Rt-10,8) para proporcionar el compuesto puro (20 mg). HPLC quiral: 97,381 %, tR = 4,72 min.

[0869] *rel-(R)-2-alil-6-((4-fluorofenil)amino)-1-(6-((1-metilazepan-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[0870] A una solución agitada de rel-(R)-2-alil-1-(6-(azepan-4-iloxi)piridin-2-il)-6-((4-fluorofenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (55 mg, 0,116 mmol) en THF (4 ml) se le agregó formaldehído al 37 % (0,1 ml, 0,578 mmol) seguido por la adición de STAB (73,5 mg, 0,347 mmol) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con NH₃ en MeOH seguido por TFA a t.a. y se extrajo con 10 % de MeOH en DCM (2 X 50 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para producir el residuo bruto, compuesto que se purificó mediante HPLC preparativa (X Select C18, 19 X 250, fase móvil A: 10 mm de bicarbonato de amonio en agua en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener rel-(R)-2-alil-6-((4-fluorofenil)amino)-1-(6-((1-metilazepan-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (19,52 mg, 0,040 mmol, 34,5 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. HPLC quiral: 99,145 %, tR = 4,97 min.

[0871] *rel-(S)-2-alil-1-(6-(azepan-4-iloxi)piridin-2-il)-6-((4-fluorofenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[0872] A una solución agitada de rel-(S)-4-((6-(2-alil-6-((4-fluorofenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (el segundo enantiómero de elución, 30 mg, 0,052 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,1 ml, 0,052 mmol) a 0 °C bajo atmósfera inerte y la mezcla resultante se agitó durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, el solvente se evaporó a presión reducida y se lavó con n-hexano para proporcionar el compuesto rel-(S)-2-alil-1-(6-(azepan-4-iloxi)piridin-2-il)-6-((4-fluorofenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (17 mg, 0,035 mmol, 67.9 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. HPLC quiral: 97,381 %, tR = 4,72 min.

[0873] *rel-(S)-2-alil-6-((4-fluorofenil)amino)-1-(6-((1-metilazepan-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-*

pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0874] A una solución agitada de rel-(S)-2-alil-1-(6-(azepan-4-iloxi)piridin-2-il)-6-((4-fluorofenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (300 mg, 0,631 mmol) en THF (4 ml) se le agregó formaldehído al 37 % (1 ml, 0,631 mmol) seguido por la adición de STAB (401 mg, 1,893 mmol) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con NH₃ en MeOH seguido por TFA a t.a. y se extrajo con 10 % de MeOH en DCM (2 X 100 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para producir el residuo bruto, compuesto que se purificó mediante HPLC preparativa (X Select C18, 19 X 250, fase móvil A: 10 mm de bicarbonato de amonio en agua en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener rel-(S)-2-alil-6-((4-fluorofenil)amino)-1-(6-((1-metilazepan-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (19,52 mg, 0,040 mmol, 34,5 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. Pureza por SFC quirral: 96,326 %, t_R = 5,43 min.

[0875] Ejemplo 211 Síntesis de 2-alil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-(4-morfolino-3-toluidino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 270)

[0876] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 2-alil-6-(4-morfolino-3-toluidino)-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona.

[0877] Ejemplo 212 Síntesis de 2-alil-6-((2-metil-2H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 274) y 2-alil-6-((2-metil-2H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 273)

[0878] 4-(6-(2-alil-6-((2-metil-2H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0879] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (950 mg, 1,790 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se le agregó 2-metil-2H-indazol-5-amina (290 mg, 1,969 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se sometió a agitación a 70°C durante 16 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con 10 % de metanol-DCM (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, tamaño de malla 100-200) utilizando metanol-DCM (15-20 %) como eluyente para obtener 4-(6-(2-alil-6-((2-metil-2H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (550 mg, 0,782 mmol, 43,7 % de rendimiento) como un sólido marrón.

[0880] 2-alil-6-((2-metil-2H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0881] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((2-metil-2H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (550 mg, 0,920 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL), se le agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (2,0 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativa X-Select C18 (19*250, 5 mL), fase móvil A: FA 0,1 M en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((2-metil-2H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (55 mg, 0,109 mmol, 11,89 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0882] 2-alil-6-((2-metil-2H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0883] A una solución agitada de 2-alil-6-((2-metil-2H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (450 mg, 0,904 mmol) en THF (10 mL) se le agregó formaldehído al 37 % (5 mL) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 min. Se añadió STAB (575 mg, 2,71 mmol) en partes. Después de completar la adición de STAB, la mezcla se agitó a 25 °C durante 20 min. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. La mezcla de reacción se inactivó con TFA, seguido de solución 2 molar de amoníaco metanólico diluida con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa ZORBAX (30 MM), fase móvil A: ABC 10 MM en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((2-metil-2H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (185 mg, 0,347 mmol, 38,4 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0884] Ejemplo 213 Síntesis de 2-alil-6-((3-cloro-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 275)

[0885] 4-(6-(2-alil-6-((3-cloro-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0886] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfinil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,166 mmol) en acetonitrilo (5 mL), 3-cloro-1H-indazol-5-amina (215 mg, 1,283 mmol) se le agregó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se sometió a agitación a 75°C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con 10 % de metanol-DCM (50 mL x 2). La capa orgánica combinada

se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto anterior se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, tamaño de malla 100-200) utilizando acetato de etilo-DCM (40 % a 50 %) como eluyente para obtener 4-(6-(2-alil-6-((3-cloro-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,563 mmol, 48,3 % de rendimiento) como un sólido marrón.

[0887] 2-alil-6-((3-cloro-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0888] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((3-cloro-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,647 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL), se le agregó HCl en 1,4-dioxano (4M, 2,0 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativa X-Select C18 (19*250, 5 mL), fase móvil A: FA 0,1 en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((3-cloro-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (92 mg, 0,177 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0889] Ejemplo 214 Síntesis de 4-((6-(2-alil-6-((2-etil-2H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto 276) y 2-alil-6-((2-etil-2H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 282)

[0890] 4-(6-(2-alil-6-((2-etil-2H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0891] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 1,943 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se le agregó 2-etil-2H-indazol-5-amina (0.470 g, 2,91 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 horas. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con 10 % de metanol-DCM (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto anterior se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, tamaño de malla 100-200) utilizando acetato de etilo-DCM (40 % a 50 %) como eluyente para obtener el producto deseado 4-(6-(2-alil-6-((2-etil-2H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.2 g, 1,373 mmol, 70,7 % de rendimiento) como un sólido marrón.

[0892] 2-alil-6-((2-etil-2H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0893] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((2-etil-2H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-

pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,172 en 1,4-dioxano (5 mL), se le agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (2,0 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativa (Shimpack 150*19 5um, fase móvil A: ABC 10 MM en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((2-etil-2H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (43.4 mg, 0,083 mmol, 48,4 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0894] 2-alil-6-((2-etil-2H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0895] A una solución agitada de 2-alil-6-((2-etil-2H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (1 g, 1,955 mmol) en THF (10 mL) se le agregó formaldehído (0,437 ml, 5,86 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 min. Entonces se añadió STAB (0.829 g, 3,91 mmol) en partes. Después de completarse la adición de STAB, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 minutos. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. La mezcla de reacción se inactivó con TFA, seguido de NH₃ en MeOH diluido con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Los extractos orgánicos combinados anteriores se lavaron con NaHCO₃, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto anterior se purificó mediante HPLC preparativa (X-select C18, 250mm X 19, fase móvil A: FA al 0,1 % en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((2-etil-2H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (162 mg, 0,302 mmol, 15,45 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0896] Ejemplo 215 Síntesis de 2-alil-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-6-((4-morfolinofenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 278)

[0897] 4-((6-(2-alil-6-((4-morfolinofenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0898] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfinil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,972 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se le agregó 4-morfolinoanilina (346 mg, 1,943 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 horas. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 100-200) mediante el uso de acetato de etilo-hexano (50 a 100 %) como eluyente para obtener 4-((6-(2-alil-6-((4-morfolinofenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,445 mmol,

45,8 % de rendimiento) como un líquido gomoso de color rojo.

[0899] 2-alil-6-((4-morfolinofenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0900] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((4-morfolinofenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,445 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL), se le agregó HCl 4 N en 1,4-dioxano (5,0 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativa X-SELECT C18 (19*150 mm) 5u, fase móvil A: FA al 0,1 % en agua, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((4-morfolinofenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (21.9 mg, 0,041 mmol, 9,22 % de rendimiento) como un sólido esponjoso blanco.

[0901] 2-alil-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-6-((4-morfolinofenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0902] A una solución agitada de 2-alil-6-((4-morfolinofenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (1 g, 1,892 mmol) en THF (20 mL) se le agregó formaldehído al 37 % ac. (5 mL) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,203 g, 5,68 mmol) en partes. Después de completarse la adición de STAB, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Entonces la mezcla de reacción se inactivó con TFA, seguido de NH₃ en MeOH, entonces se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (X-SELECT C18 150M, fase móvil A: ABC 10 MM en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-6-((4-morfolinofenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (95 mg, 0,173 mmol, 17,42 % de rendimiento) como un sólido esponjoso blanco.

[0903] Ejemplo 216 Síntesis de 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(2-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 350) y 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 279)

[0904] 4-(4-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0905] A una solución agitada de 4-((4-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,7 g, 1,317 mmol) en ácido acético (10 ml) se le agregó 1-metil-1H-indazol-5-amina (2, 0,194 g, 1,317 mmol) a 0°C. La mezcla

de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto resultante se lavó con bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM para obtener el compuesto bruto, El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 4-(4-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,436 mmol, 33,1 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0906] 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(2-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0907] A una solución agitada de 4-(4-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,270 g, 0,451 mmol) en DCM (10 ml) se le agregó HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,1 ml, 0,451 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto resultante se lavó con bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. El solvente se eliminó al vacío. El compuesto bruto se sometió a HPLC preparativa (columna: X-select CSH C18, fase móvil A: Agua (con 0,1 % de AA), fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo: 15,0 mL/min, Rt-12,8) para obtener 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(2-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (11 mg, 0,022 mmol, 54,9 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0908] 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0909] A una solución agitada de 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(2-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (350 mg, 0,702 mmol) en THF (2 ml) se le agregó formaldehído al 37 % (0,1 ml, 0,702 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 10 min y entonces se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (149 mg, 0,702 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo bruto y la mezcla se extrajo con DCM. La eliminación del solvente a presión reducida proporcionó un compuesto en bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Shimpack, C18 (20*250mm), 5 micrones, fase móvil A: 10 mm de bicarbonato de amonio en agua, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (80 mg, 0,155 mmol, 22,10 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0910] Ejemplo 217 Síntesis de 2-alil-6-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 280)

[0911] *1-etil-5-nitro-1H-indazol*

[0912] A una solución agitada de 5-nitro-1H-indazol (1,5 g, 9,19 mmol) en N,N-Dimetilformamida (15 ml) se le agregó hidruro de sodio (60 % en aceite, 1,57 g, 10,11 mmol) a 25 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. Entonces se agregó yoduro de etilo (0,817 ml, 10,11 mmol) a la mezcla de reacción bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y el sólido precipitado se filtró y se secó. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂/malla 230-400; ~20-30 % de EtOAc/hexano) para proporcionar 1-etil-5-nitro-1H-indazol (1,1 g, 5,71 mmol, rendimiento del 62,1 %) como un sólido blancuzco.

[0913] *1-etil-1H-indazol-5-amina*

[0914] A una solución desgasificada de 1-etil-5-nitro-1H-indazol (1,1 g, 5,75 mmol) en EtOH (20 ml) se le agregó Pd/C al 10 % (400 mg) bajo una atmósfera inerte. Entonces la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno utilizando presión de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró bajo una atmósfera de nitrógeno a través de una almohadilla de celite y se lavó con MeOH (2 X 100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1-etil-1H-indazol-5-amina (3, 0,91 g, 4,97 mmol, rendimiento del 86 %) como un sólido gomoso marrón, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0915] *4-(6-(2-alil-6-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

[0916] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfinil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,583 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le agregó 1-etil-1H-indazol-5-amina (122 mg, 0,758 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se sometió a agitación a 70°C durante 16 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con 10 % de metanol-DCM (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, tamaño de malla 100-200) mediante el uso de EtOH-hexano (60-80 %) como eluyente para obtener 4-(6-(2-alil-6-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,244 mmol, 41,9 % de rendimiento) como un sólido marrón.

[0917] *2-alil-6-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[0918] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,572 mmol) en DCM (10 ml), se le agregó TFA (0,220 ml, 2,86 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante

se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa X-Select C18 (19*250, 5 mL), fase móvil A: FA 0,1 M en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (49 mg, 0,095 mmol, 16.55 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0919] Ejemplo 218 Síntesis de 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-(metil-d3)piperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 281)

[0920] A una solución agitada de 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (400 mg, 0,804 mmol) en THF (10 mL) se le agregó formaldehído D₂O (20 %, 2 ml, 0,804 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 min. A continuación, se añadió borodeuteruro de sodio (33,7 mg, 0,804 mmol) por partes y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 min. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con solución de hidróxido de sodio (20 mL), diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (X-select C18,250mm X 19, fase móvil A: AA 10 MM en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) las fracciones se liofilizaron para obtener 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-(metil-d3)piperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (62 mg, 0,120 mmol, 14,94 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0921] Ejemplo 219 Síntesis de 2-etil-6-[(1-metil-1H-indazol-5-il)amino]-1-{6-[(piperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 285)

[0922] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 4-({6-[2-etil-6-(metilsulfanil)-3-oxo-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (190 mg) y bruto 1-metil-1H-indazol-5-amina (1 equiv.). Rendimiento: 136 mg de sal de TFA (58 %) como un polvo.

[0923] Ejemplo 220 Síntesis de 2-etil-6-[(1-metil-1H-indazol-5-il)amino]-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 288)

[0924] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 2-etil-6-[(1-metil-1H-indazol-5-il)amino]-1-{6-[(piperidin-4-il)amino]piridin-2-il}-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona; ácido trifluoroacético (39 mg). Rendimiento: 24 mg de sal de TFA (60 %) como un polvo.

[0925] Ejemplo 221 Síntesis de 2-alil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[p-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 291)

[0926] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 2-alil-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[p-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (200 mg), rendimiento de 100 mg.

[0927] Ejemplo 222 Síntesis de 1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridin-2-il}-6-[(5-metilpiridin-3-il)amino]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 292)

[0928] 4-[(6-{6-[(5-metilpiridin-3-il)amino]-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}piridin-2-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0929] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona mediante el uso de 4-[(6-{6-amino-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}piridin-2-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg) y 3-bromo-5-metilpiridina (1.5 equiv.). Rendimiento: 85 mg, pureza 60 % (43 %).

[0930] 6-[(5-metilpiridin-3-il)amino]-1-[6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0931] Se añadió ácido trifluoroacético a una solución agitada de 4-[(6-{6-[(5-metilpiridin-3-il)amino]-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}piridin-2-il)oxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (81 mg, 60 % de pureza) en diclorometano seco a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó hasta que el análisis LCMS indicó una conversión completa, típicamente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa. Las fracciones puras se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el intermedio en bruto. Rendimiento: 63 mg, 60 % de pureza (95 %).

[0932] 1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridin-2-il}-6-[(5-metilpiridin-3-il)amino]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0933] Este material se metiló mediante el uso de un método similar al descrito para 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 6-[(5-metilpiridin-3-il)amino]-1-[6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (63 mg, 60 % de pureza). Rendimiento: 18.3 mg (45 %) como un polvo.

[0934] Ejemplo 223 Síntesis de 6-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-1-(6-[[[(1S,4S,5S)-2-metil-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-il]oxi]piridin-2-il]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 294)

[0935] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis

de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 1-{6-[(1S,4S,5S)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ilo]piridin-2-il}-6-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (107 mg, en bruto). Rendimiento: 13.3 mg de sal de TFA (10 %) como un polvo.

[0936] Ejemplo 224 Síntesis de 6-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-1-(6-[(1S,4S,5R)-2-metil-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-il]oxi)piridin-2-il)-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 295)

[0937] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 1-{6-[(1S,4S,5R)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ilo]piridin-2-il}-6-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (105 mg). Rendimiento: 20.5 mg (19 %) como un polvo.

[0938] Ejemplo 225 Síntesis de 2-alil-1-(6-(piperidin-4-ilo)piridin-2-il)-6-(m-tolilamino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 296)

[0939] 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0940] A una solución de 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2,006 mmol) en 20 ml de DCM, se le agregó mCPBA (0,692 g, 4,01 mmol) a 0 °C. Se agitó la reacción a t.a. durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió con una solución de bicarbonato al 10 % en agua (50 mL) y se extrajo con DCM (250 mL). La capa orgánica se lavó con agua (250 ml), solución de salmuera (250 ml) y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1, 1,9 g).

[0941] 4-((6-(2-alil-3-oxo-6-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0942] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,131 mmol) en ácido acético (10 ml), se le agregó m-toluidina (2, 121 mg, 1,131 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 16 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se neutralizó con solución acuosa de bicarbonato de sodio (50 ml) y se extrajo con 10 % de metanol-DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, tamaño de malla 60-120) mediante el uso de acetato de etilo (100 %) como eluyente para obtener el producto deseado 4-((6-(2-alil-3-oxo-6-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-

butilo (400 mg, 0,572 mmol, 50,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[0943] 2-alil-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-6-(m-tolilamino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0944] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-3-oxo-6-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,359 mmol) en DCM (10 ml), se le agregó HCl 4 M en dioxano (12,91 mg, 0,359 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 16 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna HPLC preparativa n.º S/DC/ARD/LC/22/29, X-SELECT C18(250*19*5U), 0,1 % FA en H₂O. Las fracciones puras se recolectaron y liofilizaron para obtener 2-alil-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-6-(m-tolilamino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (125 mg, 0,264 mmol, rendimiento del 73,7 %) como un sólido blancuzco.

[0945] Ejemplo 226 Síntesis de 2-alil-6-(p-fluorofenilamino)-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 304)

[0946] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona. Rendimiento 101 mg.

[0947] Ejemplo 227 Síntesis de 2-etil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 306)

[0948] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona. Rendimiento 39 mg.

[0949] Ejemplo 228 Síntesis de 2-etil-6-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 318)

[0950] 4-((6-(2-etil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0951] A una solución agitada de 4-((6-(2-etil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,617 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C, se le agregó mCPBA (319 mg, 1,295 mmol) y la mezcla resultante se agitó a T.A. durante 2 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 mL) y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio (2 X 150 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-((6-(2-etil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en bruto (250 mg, 0,741 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

[0952] 4-((6-(2-etil-6-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-

d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0953] A una solución agitada de 4-((6-(2-etil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,771 mmol) en ácido acético (5 mL), se le agregó 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina (114 mg, 0,771 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂/malla 100-200; 10-15 % de metanol-DCM) para obtener 4-((6-(2-etil-6-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,213 mmol, 27,7 % de rendimiento) como un sólido marrón pálido.

[0954] *2-etil-6-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[0955] A una solución agitada de 4-((6-(2-etil-6-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,341 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL), se le agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto resultante se purificó mediante preparativa X-Select C18 (19*250, 5U), fase móvil A: acetato de amonio 10 MM en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-etil-6-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (22 mg, 0,045 mmol, 12,60 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0956] Ejemplo 229 Síntesis de 2-alil-6-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 319)

[0957] *4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

[0958] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,401 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C, se le agregó m-CPBA (208 mg, 0,842 mmol) y la mezcla resultante se agitó a T.A. durante 2 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 mL) y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio (2 X 150 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-

d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en bruto (180 mg, 0,292 mmol, 72.7 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

[0959] 4-((6-(2-alil-6-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 **[0960]** A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,377 mmol) en ácido acético (5 mL) se le agregó 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina (61,0 mg, 0,415 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se neutralizó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂/malla 100-200; 5-8 % de metanol-DCM) para obtener 4-((6-(2-alil-6-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,230 mmol, 61,0 % de rendimiento) como un sólido marrón pálido.

[0961] 2-alil-6-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

- 20 **[0962]** A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,167 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL), se le agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante preparativa X-Select C18 (19*250, 5U), fase móvil A: ABC 10 MM en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (25.5 mg, 0,051 mmol, 30,6 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0963] Ejemplo 230 Síntesis de 2-alil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-(6-quinolilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 325)

- 30 **[0964]** Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona mediante el uso de 4-[6-(2-alil-6-amino-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il)-2-piridiloxi]-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (100 mg) y 6-bromquinolina (44,5 mg). Rendimiento 5.9 mg.

- 35 **[0965]** Ejemplo 231 Síntesis de 5-[(1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridin-2-il}-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino]piridin-3-carbonitrilo (Compuesto 330)

[0966] 4-[(6-{6-[(5-cianopiridin-3-il)amino]-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}piridin-2-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0967] Este intermedio se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-

5 tetraazainden-3-ona mediante el uso de 4-[(6-{6-amino-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}piridin-2-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (204 mg) y 5-bromopiridin-3-carbonitrilo (2 equiv.). Rendimiento: 235 mg, pureza 80 % (77 %).

[0968] 5-[(3-oxo-1-[6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino]piridina-3-carbonitrilo

10 **[0969]** Se añadió ácido trifluoroacético a una solución agitada de 4-[(6-{6-[(5-cianopiridin-3-il)amino]-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}piridin-2-il)oxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (235 mg). Rendimiento: 199 mg (en bruto).

[0970] 5-[(1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridin-2-il}-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino]piridin-3-carbonitrilo

15 **[0971]** Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona mediante el uso de 5-[(3-oxo-1-[6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino]piridina-3-carbonitrilo (170 mg, 80 % de pureza). Rendimiento: 48 mg de sal de FA (31 %) como un polvo amarillo pálido.

20 **[0972]** Ejemplo 232 Síntesis de 6-[(1-metil-1H-indazol-5-il)amino]-1-(6-[(3R)-1-metilpiperidin-3-il]oxi)piridin-2-il)-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 331)

[0973] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 6-[(1-metil-1H-indazol-5-il)amino]-1-(6-[(3R)-piperidin-3-iloxi]piridin-2-il)-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona; ácido trifluoroacético (115 mg). Rendimiento: 94 mg de sal de TFA (80 %) como un polvo amarillo pálido.

[0974] Ejemplo 233 Síntesis de 2-alil-6-((3-(metil-d3)fenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 334) y 2-alil-6-((3-(metil-d3)fenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 333)

[0975] 1-bromo-3-(metil-d3)benceno

[0976] A una solución agitada de 1,3-dibromobenceno (4 g, 16,96 mmol) en THF (20 ml) se le agregó n-BuLi (21,19 ml, 33,9 mmol) a -78 °C bajo atmósfera inerte. A continuación, se agitó la mezcla durante 30 minutos y se añadió CD₃I (2,156 ml, 33,9 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a -78 °C Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y GCMS. Una vez completada la

reacción, la reacción se inactivó con agua helada y se extrajo en acetato de etilo (2 X 100 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar 1-bromo-3-(metil-d₃)benceno (1,5 g, 8,62 mmol, rendimiento del 50,8 %) como un líquido gomoso amarillo pálido.

5 **[0977]** *(3-(metil-d₃)fenil)carbamato de terc-butilo*

[0978] A una solución agitada de 1-bromo-3-(metil-d₃)benceno (400 mg, 2,298 mmol), se le agregaron carbamato de 3538 mg, 4,60 mmol), Cs₂CO₃ (2246 mg, 6,89 mmol) y Xphos (219 mg, 0,460 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml). La mezcla se desgasificó durante 20 minutos a 25 °C. Luego se añadió Pd(OAc)₂ (103 mg, 0,460 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró utilizando un embudo sinterizado y las fracciones recolectadas se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna flash (malla de sílice 100-200 con un eluyente de 1-10 % de acetato de etilo y hexano) para obtener el compuesto puro (3-(metil-d₃)fenil)carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,846 mmol, rendimiento del 36,8 %) como un sólido amarillo.

[0979] *Preparación de 3-(metil-d₃)anilina*

[0980] A una solución agitada de (3-(metil-d₃)fenil)carbamato de (200 mg, 0,951 mmol) en dioxano (2 mL) se le agregó HCl 4 M en dioxano (0,3 mL, 41,6 mg, 1,141 mmol) a 0 °C y bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se enfrió con una solución ac. de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida para proporcionar 3-(metil-d₃)anilina (90 mg, 0,694 mmol, 73,0 % de rendimiento) como un líquido marrón.

25 **[0981]** *4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

[0982] A la solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,003 mmol), en DCM (5 ml) se le agregó m-CPBA (346 mg, 2,006 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte, entonces la mezcla de reacción se dejó agitar a t.a. durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con solución de bicarbonato de sodio ac. (50 mL) y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 0,806 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. Este compuesto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

[0983] 4-((6-(2-alil-6-((3-(metil-d3)fenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0984] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 0,848 mmol) en ácido acético (3 ml), se le agregó 3-(metil-d3)anilina (93 mg, 0,848 mmol) a T.A. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se inactivó con solución acuosa de bicarbonato de sodio ac. (100 mL) y se extrajo con MeOH al 5 % en DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto. Este compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (malla de sílice 100-200 con un eluyente de 1-10 % de MeOH y DCM) para obtener 4-((6-(2-alil-6-((3-(metil-d3)fenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,268 mmol, 31,5 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0985] 2-alil-6-((3-(metil-d3)fenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0986] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((3-(metil-d3)fenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,892 mmol) en 1,4-dioxano, se le agregó HCl 4 M en dioxano (0,3 mL, 39,0 mg, 1,070 mmol) a 0 °C y bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla reactiva se concentró a presión reducida y el compuesto bruto se lavó con n-hexano, seguido de una purificación mediante HPLC preparativa (columna: X-select CSH C18, fase móvil A: Agua (con 0,1 % de AA), fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo: 15,0 mL/min, Rt-12,8) para obtener 2-alil-6-((3-(metil-d3)fenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (102 mg, 0,221 mmol, 24,83 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0987] 2-alil-6-((3-(metil-d3)fenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0988] A una solución agitada de 2-alil-6-((3-(metil-d3)fenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (290 mg, 0,630 mmol) en THF (2 ml) se le agregó formaldehído al 20 % ac. (255 mg, 3,15 mmol), seguido por la adición de STAB (400 mg, 1,889 mmol) en partes. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez que finalizó la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con TFA, seguido por NH₃ en metanol. La mezcla se extrajo con MeOH al 10 % en DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: X-select CSH C18, fase móvil A: Agua

(con 0,1 % de AA), fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo: 15,0 mL/min, Rt-12,8) para proporcionar 2-alil-6-((3-(metil-d3)fenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (86 mg, 0,181 mmol, 28,8 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0989] Ejemplo 234 Síntesis de 2-metil-6-((1-metil-1H-indol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 336) y 2-metil-6-((1-metil-1H-indol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 360)

[0990] 4-((6-(2-metil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0991] Una solución agitada de 4-((6-bromopiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2,80 mmol), 2-metil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (0,549 g, 2,80 mmol), K₂CO₃ (1,161 g, 8,40 mmol) y N,N-dimetil etilendiamina (0,247 g, 2,80 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se desgasificó durante 20 minutos a t.a. en atmósfera inerte. Luego, se agregó CuI (0,532 g, 2,80 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (2 X 100 mL). La capa orgánica recogida se concentró a presión reducida para producir el residuo bruto, compuesto que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂/malla 230-400; 50-60 % de EtOAc en hexano) para proporcionar 4-((6-(2-metil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,9 g, 1,847 mmol, 66,0 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0992] 4-((6-(2-metil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0993] A una solución de 4-((6-(2-metil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2,116 mmol) en DCM (10 ml) se le agregó mCPBA (0,548 g, 3,17 mmol) a 0 °C bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 horas. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de completar la reacción, se agregó NaHCO₃ ac. (100 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 X 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (150 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-((6-(2-metil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (900 mg, 1,463 mmol, 69.1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. Este compuesto bruto se tomó como estaba para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0994] 4-(6-(2-metil-6-((1-metil-1H-indol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0995] A una solución agitada de 4-((6-(2-metil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-

d]pirimidin-1-il)-3,4-dihidropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (900 mg, 1,777 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le agregó 1-metil-1H-indol-5-amina (312 mg, 2,132 mmol) a t.a. y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se recogió un sólido por
5 filtración y se lavó con n-hexano (50 ml) y se secó al vacío para proporcionar 4-((6-(2-metil-6-((1-metil-1H-indol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 0,994 mmol, rendimiento del 55,9 %) como un sólido marrón.

[0996] *2-metil-6-((1-metil-1H-indol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*
10

[0997] A una solución agitada de 4-((6-(2-metil-6-((1-metil-1H-indol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (550 mg, 0,964 mmol) en DCM (10 ml) se le agregó HCl 4 M en dioxano (1,205 ml, 4,82 mmol) a 0 °C y bajo atmósfera inerte. Después, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se monitoreó
15 el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida y se lavó el residuo con n-hexano para obtener el compuesto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: X-select CSH C18, fase móvil A: acetato de amonio en agua, fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo: 15,0 mL/Min, Rt-10,8) para proporcionar 2-metil-6-((1-metil-1H-indol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-
20 3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (12 mg, 0,026 mmol, 2,65 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

[0998] *2-metil-6-((1-metil-1H-indol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[0999] A una solución agitada de 2-metil-6-((1-metil-1H-indol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (50 mg, 0,106 mmol) en THF (10 ml) se le agregó formaldehído al 37 % (43,1 mg, 0,531 mmol) seguido por la adición de STAB (67,6 mg, 0,319 mmol) a t.a. y la mezcla se agitó durante 1 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con NH₃ en MeOH seguido por TFA a t.a. y agua. La mezcla se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Las
25 capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para producir el residuo bruto, compuesto que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: X-select CSH C18, fase móvil A: Agua (con 0,1 % de AA), fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo: 15,0 mL/min, Rt-12,8) para obtener 2-metil-6-((1-metil-1H-indol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (5,1 mg, 10,31
30 μmol, 9,71 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1000] Ejemplo 235 Síntesis de 2-alil-1-(6-((2,2-dimetilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-6-((1-metil-

1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 337) y 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1,2,2-trimetilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 343)

[1001] *4-hidroxi-2,2-dimetilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo*

5 **[1002]** A una solución agitada de 2,2-dimetil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,200 mmol) en MeOH (10 mL) se le agregó borohidruro de sodio (166 mg, 4,40 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó agitar a 25 °C durante 16 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo (100 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se
10 concentró a presión reducida para proporcionar 4-hidroxi-2,2-dimetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,093 mmol, 95 % de rendimiento) como un líquido incoloro.

[1003] *4-((6-bromopiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

[1004] A una solución agitada de 4-hidroxi-2,2-dimetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,180 mmol) en THF (10 ml) se le agregó NaH (60 % en aceite, 157 mg, 6,54 mmol). Después de
15 10 minutos a 25 °C, se añadió 2,6-dibromopiridina (3, 620 mg, 2,62 mmol). La reacción se dejó agitar a 25 °C durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Una vez completada la reacción, se añadió agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida
20 (SiO₂/malla 100-200; 10-20 % acetato de etilo/hexano) para proporcionar 4-((6-bromopiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (850 mg, 1,434 mmol, 65,8 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1005] *4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

25 **[1006]** Una solución agitada de 4-((6-bromopiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,292 mmol), 2-alil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (345 mg, 1,551 mmol, carbonato de potasio (536 mg, 3,88 mmol) y N,N-dimetil-etilendiamina (228 mg, 2,58 mmol) en dioxano (10 ml) se desgasificó durante 20 min a temperatura ambiente en atmósfera inerte. Luego, se agregó CuI (114 mg, 0,600 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La evolución
30 de la reacción se monitoreó mediante UPLC. Tras la finalización de la reacción, se diluyó la masa de reacción con DCM y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado recogido se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, tamaño de malla 100-200) utilizando acetato de etilo-éter de petróleo (10 % - 20 %) como eluyente para obtener 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-
35 il)piridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,615 mmol, 47,6 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1007] 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[1008] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6, 400 mg, 0,760 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se le agregó mCPBA (262 mg, 1,519 mmol) y la mezcla se agitó a T.A. durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Una vez completada la reacción, se añadió agua helada y la mezcla se extrajo con DCM (100 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (410 mg, 0,491 mmol, 64,7 % de rendimiento) como un semisólido amarillo pálido.

[1009] 4-(6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[1010] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (410 mg, 0,756 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se le agregó 1-metil-1H-indazol-5-amina (133 mg, 0,907 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 70°C durante 16 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con 10 % de metanol-DCM (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, tamaño de malla 100-200) mediante el uso de acetato de etilo-hexano (40 % a 50 %) como eluyente para obtener 4-(6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (425 mg, 0,506 mmol, 66,9 % de rendimiento) como un sólido marrón.

[1011] 2-alil-1-(6-((2,2-dimetilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1012] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,639 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL), se le agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (2,0 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa X-Select C18 (19*250, 5 mL), fase móvil A: AA 10 MM en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-1-(6-((2,2-dimetilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (195,05 mg, 0,364 mmol, 56,9 % de rendimiento) como un sólido

blancuzco.

[1013] 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1,2,2-trimetilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1014] A una solución agitada de 2-alil-1-(6-((2,2-dimetilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (450 mg, 0,856 mmol) en THF (10 mL) se le agregó formaldehído (0,382 ml, 5,14 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 min. Entonces se añadió STAB (1089 mg, 5,14 mmol) en partes. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 20 min. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. La mezcla de reacción se inactivó con TFA, seguido de NH₃ en MeOH diluido con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa X-Select C18 (19*250, 5 mL), fase móvil A: AA 10 MM en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo para obtener 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1,2,2-trimetilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (135.83 mg, 0,247 mmol, 28,8 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1015] Ejemplo 236 Síntesis de 2-etil-6-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridin-2-il}-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 341)

[1016] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-etil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[m-(5-pirimidinil)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona mediante el uso de 2-etil-6-[m-(1-metil-4-pirazolil)fenilamino]-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (150 mg). Rendimiento 77 mg.

[1017] Ejemplo 237 Síntesis de 6-[(5-metoxipiridin-3-il)amino]-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridin-2-il}-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 342)

[1018] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-(2-metoxi-4-piridilamino)-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona mediante el uso de 6-[(5-metoxipiridin-3-il)amino]-1-[6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (198 mg). Rendimiento: 157 mg de sal de TFA (62 %) como un polvo amarillo.

[1019] Ejemplo 238 Síntesis de 2-alil-6-((3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 345) y 2-alil-6-((3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 355)

[1020] 4-(6-(2-alil-6-((3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[1021] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 1,943 mmol) en acetonitrilo

(5 mL) 3-metil-1H-indazol-5-amina (0,286 g, 1,943 mmol) se le agregó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 70°C durante 16 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con 10 % de metanol-DCM (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto anterior se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, tamaño de malla 100-200) utilizando acetato de etilo-DCM (40 % a 50 %) como eluyente para obtener 4-(6-(2-alil-6-((3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.0 g, 1,601 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido marrón.

[1022] 2-alil-6-((3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1023] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 1,673 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL), se le agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (2,0 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Del material en bruto, 800 mg se llevaron a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Los restantes 200 mg de residuo en bruto se purificaron mediante HPLC preparativa X-Select C18 (19*250, 5 mL), fase móvil A: ABC 10 MM en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (0.100 g, 0,199 mmol, 11,89 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1024] 2-alil-6-((3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1025] A una solución agitada de 2-alil-6-((3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (800 mg, 1,608 mmol) en THF (10 mL) se le agregó formaldehído (20 % ac., 4 mL) a 25 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 5 min. A continuación, se añadió STAB (1022 mg, 4,82 mmol) en partes. Después de completar la adición de STAB, la mezcla se agitó a 25 °C durante 20 min. La reacción se monitoreó mediante TLC y LCMS. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con TFA, seguido de NH₃ en MeOH diluido con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Los extractos orgánicos combinados anteriores se lavaron con NaHCO₃, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativa (ZORBAX 50*21mm), fase móvil A: ABC 10 MM en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (125 mg, 0,16 mmol, 10,2 % de

rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1026] Ejemplo 239 Síntesis de 2-alil-6-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 347) y 2-alil-6-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 346)

[1027] 4-(6-(2-alil-6-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[1028] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfinil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 1,943 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se le agregó 1,3-dimetil-1H-indazol-5-amina (0,313 g, 1,943 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 70°C durante 16 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con 10 % de metanol-DCM (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, tamaño de malla 100-200) mediante el uso de acetato de etilo-hexano (40 % a 50 %) como eluyente para obtener 4-(6-(2-alil-6-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.1 g, 1,068 mmol, 55,0 % de rendimiento) como un sólido marrón.

[1029] 2-alil-6-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1030] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 1,635 mmol) en 1,4 -dioxano (5 mL), se le agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (2,0 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Del residuo en bruto resultante, se purificaron 200 mg mediante HPLC preparativa y el resto se llevó al siguiente paso sin ninguna purificación adicional. HPLC preparativa X-Select C18 (19*250, 5 mL), fase móvil A: ABC 10 MM en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (0.070 g, 0,134 mmol, 8,18 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1031] 2-alil-6-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1032] A una solución agitada de 2-alil-6-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (0,550 g, 1,075 mmol) en THF (10 mL) se le agregó formaldehído (0,214 ml, 2,150 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C

durante 5 min. Entonces se añadió STAB (0.456 g, 2,150 mmol) en partes. Después de completar la adición de STAB, la mezcla se agitó a 25 °C durante 20 min. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. La mezcla de reacción se inactivó con TFA, seguido de NH₃ en MeOH diluido con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (SHIMPACK C18(250*19.5 mm), fase móvil A: ABC 10 MM en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (0.160 g, 0,300 mmol, 27,9 % de rendimiento) como un sólido blanzco.

[1033] Ejemplo 240 Síntesis de 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 349)

[1034] A una solución de 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (0,2 g, 0,402 mmol) en 1,2-DCE (10 ml) se le agregó oxetan-3-ona (0,058 g, 0,804 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h, se agregó STAB (0,128 g, 0,603 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (100 mL) y se extrajo con DCM (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (X Select C-8, 19 X 250, fase móvil A: ABC 10 mm en agua, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (180 mg, 0,321 mmol, rendimiento del 53,2 %).

[1035] Ejemplo 241 Síntesis de 2-etil-6-((1-metil-1H-indol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 353)

[1036] 4-((6-(2-etil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[1037] A una solución agitada de 4-((6-bromopiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 1,959 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le agregaron 2-etil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (412 mg, 1,959 mmol), K₂CO₃ (812 mg, 5,88 mmol), N,N-dimetil-etilenediamina (173 mg, 1,959 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 20 min a t.a. bajo atmósfera inerte. Se agregó entonces Cul (373 mg, 1,959 mmol) a t.a. y la mezcla se desgasificó nuevamente durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (2 X 100 mL). El filtrado se recogió y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto, que se purificó mediante cromatografía en

columna (gel de sílice, tamaño de malla 100-200: utilizando 40 % - 60 % de acetato de etilo-éter de pet.) para obtener 4-((6-(2-etil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (900 mg, 1,794 mmol, rendimiento del 92 %).

[1038] 4-((6-(2-etil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[1039] A una solución de 4-((6-(2-etil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,9 g, 1,850 mmol) en DCM (10 ml) se le agregó mCPBA (0,479 g, 2,77 mmol) a 0 °C bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de completar la reacción, se agregó NaHCO₃ ac. (150 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 X 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-((6-(2-etil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.9 g, 1,666 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido amarillo. Este compuesto en bruto, como estaba, se lleva a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

[1040] 4-(6-(2-etil-6-((1-metil-1H-indol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[1041] A una solución agitada de 4-((6-(2-etil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-3,4-dihidropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,9 g, 1,729 mmol) en ACN (20 ml) se le agregó 1-metil-1H-indol-5-amina (0,303 g, 2,075 mmol) a t.a. bajo atmósfera inerte. Después, la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. A continuación, se añadió agua helada (100 mL). La mezcla se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, tamaño de malla 60-120: utilizando 70-80 % acetato de etilo en n-hexano) para obtener 4-(6-(2-etil-6-((1-metil-1H-indol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,9 g, 1,509 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[1042] 2-etil-6-((1-metil-1H-indol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1043] A una solución agitada de 4-((6-(2-etil-6-((1-metil-1H-indol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,171 mmol) en MeOH (5 ml) se le agregó cloruro de oxalilo (65,1 mg, 0,513 mmol) a 0 °C bajo atmósfera inerte. Luego, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a

presión reducida para obtener el material en bruto que se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para proporcionar el compuesto puro 2-etil-6-((1-metil-1H-indol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (15,6 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 18,82 %).

[1044] Ejemplo 242 Síntesis de 2-alil-6-((1-isobutil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 356) y 2-alil-6-((1-isobutil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 394)

[1045] *1-isobutil-5-nitro-1H-indazol*

[1046] A una solución agitada de 1-yodo-2-metilpropano (0,714 mL, 6,13 mmol) y 5-nitro-1H-indazol (500 mg, 3,06 mmol) en DMF (12 mL) se le agregó hidruro de sodio (60 % en aceite) (88 mg, 3,68 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió con agua helada y se filtró el precipitado obtenido. Luego, el precipitado se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 60-120 usando acetato de etilo-hexano (20 a 70 %) como eluyente para obtener 1-isobutil-5-nitro-1H-indazol (0,155 g, 0,693 mmol, 22,61 % de rendimiento) como un sólido naranja.

[1047] *1-isobutil-1H-indazol-5-amina*

[1048] A una solución desgasificada de 1-isobutil-5-nitro-1H-indazol (300 mg, 1,368 mmol) en MeOH (10 ml) se le agregó Pd/C al 10 % (291 mg, 2,74 mmol) bajo una atmósfera inerte. Entonces la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno utilizando presión de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró bajo una atmósfera de nitrógeno a través de una almohadilla de celite y se lavó con MeOH (2 X 100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida (temperatura del baño: 49 °C) para obtener 1-isobutil-1H-indazol-5-amina (290 mg, 1,165 mmol, rendimiento del 85 %) como un sólido naranja, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1049] *4-(6-(2-alil-6-((1-isobutil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

[1050] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,166 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se le agregó 1-isobutil-1H-indazol-5-amina (276 mg, 1,457 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 70°C durante 16 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 100-200) mediante el uso de acetato de etilo-hexano (50 a 100 %) como eluyente para

obtener 4-(6-(2-alil-6-((1-isobutil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (310 mg, 0,359 mmol, 30,8 % de rendimiento) como un sólido de color rojo.

[1051] 2-alil-6-((1-isobutil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1052] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((1-isobutil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (310 mg, 0,354 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL), se le agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (5,0 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa Shimpack C18(20*250)5u, fase móvil A: bicarbonato de amonio 10 mM en agua, fase móvil B: acetonitrilo) para proporcionar 2-alil-6-((1-isobutil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (372 mg, 0,494 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1053] 2-alil-6-((1-isobutil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1054] A una solución agitada de 2-alil-6-((1-isobutil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (350 mg, 0,649 mmol) en THF (10 mL) se le agregó formaldehído al 20 % ac. (7 mL) a 25 °C. Luego se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 5 min. Se añadió por partes triacetoxiborohidruro de sodio (275 mg, 1,297 mmol); tras la adición completa del triacetoxiborohidruro de sodio, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 min. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. La mezcla de reacción se inactivó con TFA, seguido de NH₃ en MeOH, después de lo cual se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (xtim: xtime c18, fase móvil A: FA al 0,1 % en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((1-isobutil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (118 mg, 0,211 mmol, 32,5 % de rendimiento) como un sólido esponjoso blanco.

[1055] Ejemplo 243 Síntesis de rel-(R)-2-alil-1-(6-(azepan-4-iloxi)piridin-2-il)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 357), rel-(R)-2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilazepan-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 373), rel-(S)-2-alil-1-(6-(azepan-4-iloxi)piridin-2-il)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 358), y rel-(S)-2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilazepan-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 374)

[1056] 4-(6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)azepan-1-carboxilato de terc-butilo

[1057] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (4,6 g, 8,45 mmol) en AcOH (30 ml)

se le agregó 1-metil-1H-indazol-5-amina (1,492 g, 10,14 mmol) y la mezcla se dejó agitar durante 3 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Una vez completada la reacción, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se inactivó con solución de NaHCO₃ ac. (100 mL) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron

a presión reducida para obtener un compuesto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (malla de sílice 100-200 con eluyente de 40-50 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 4-(6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 1,962 mmol, 23,23 % de

rendimiento) como un sólido blancuzco. Este racemato se separó mediante SFC quiral (I-CELULOSA-Z, 0,5 % de IPAm en ACN-IPA-60-40, temperatura del horno: 40, posición de columna: 4, presión BPR: 102,0 kg/cm²) para obtener los dos enantiómeros:

[1058] Primer enantiómero de elución: rel-(R)-4-(6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)azepan-1-carboxilato de terc-butilo

[1059] Segundo enantiómero de elución: rel-(S)-4-(6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)azepan-1-carboxilato de terc-butilo

[1060] rel-(R)-2-alil-1-(6-(azepan-4-iloxi)piridin-2-il)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1061] A una solución agitada de rel-(R)-4-((6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (primer enantiómero de elución, 300 mg, 0,490 mmol) en dioxano (5 ml) se le agregó HCl 4 M en dioxano (0,2 mL, 0,82 mmol) a 0 °C en atmósfera inerte. La mezcla se agitó durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, el solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar rel-(R)-2-alil-1-(6-(azepan-4-iloxi)piridin-2-il)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (200 mg, 0,391 mmol, 95,6 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. Se tomaron 30 mg del compuesto anterior y se purificaron mediante HPLC preparativa (columna: X-SELECT CSH C18, fase móvil A: Agua (con ABC 10 mM), fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo: 15,0 mL/min, Rt-10,8) para obtener el compuesto puro (14,71 mg). HPLC quiral: 100,00 %, tR = 5,27 min.

[1062] Preparación de rel-(R)-2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilazepan-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1063] A una solución agitada de rel-(R)-2-alil-1-(6-(azepan-4-iloxi)piridin-2-il)-6-((1-metil-1H-

indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (230 mg, 0,450 mmol) en THF (3 ml) se le agregó formaldehído al 37 % (0,2 mL, 2,248 mmol) seguido por la adición de STAB (286 mg, 1,349 mmol) a t.a. La mezcla se agitó durante 1 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con NH₃ en MeOH seguido por TFA a t.a. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 50 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para producir el residuo bruto, compuesto que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: X-select CSH C18, fase móvil A: Agua (con 0,1 % de AA), fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo: 15,0 mL/min, Rt-12,8) para obtener rel-(R)-2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilazepan-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (37,34 mg, 0,071 mmol, 15.80 % de rendimiento) como un sólido blanco. HPLC quiral: 96,81 %, tR = 5,50 min.

[1064] Preparación de rel-(S)-2-alil-1-(6-(azepan-4-iloxi)piridin-2-il)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1065] A una solución agitada de rel-(S)-4-((6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (segundo enantiómero de elución, 350 mg, 0,572 mmol) en dioxano (5 ml) se le agregó HCl 4 M en dioxano (0,15 mL, 0,572 mmol) a 0 °C bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, el solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar rel-(S)-2-alil-1-(6-(azepan-4-iloxi)piridin-2-il)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (260 mg, 0,508 mmol, 89,00 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. Se tomaron 30 mg del compuesto anterior y se purificaron mediante HPLC preparativa (columna: X-SELECT CSH C18, fase móvil A: Agua (con ABC 10 MM), fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo: 15,0 mL/min, Rt-10,8) para obtener el compuesto puro (12,11 mg). HPLC quiral: 100,00 %, tR = 5,64 min.

[1066] rel-(S)-2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilazepan-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1067] A una solución agitada de rel-(S)-2-alil-1-(6-(azepan-4-iloxi)piridin-2-il)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (345 mg, 0,674 mmol) en THF (5 ml) se le agregó formaldehído al 37 % (0,4 mL, 3,37 mmol) seguido por la adición de STAB (429 mg, 2,023 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 horas. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con solución 2 molar de amoníaco metanólico, seguida por TFA a t.a. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 50 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para producir el residuo bruto, compuesto que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: X-select CSH C18, fase móvil A: Agua (con 0,1 %

de AA), fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo: 15,0 mL/min, Rt-12,8) para obtener rel-(S)-2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilazepan-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (103,24 mg, 0,196 mmol, 29.1 % de rendimiento) como un sólido blanco. HPLC quiral: 95,17 %, tR = 6,31 min.

[1068] Ejemplo 244 Síntesis de 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 359)

[1069] 4-(6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[1070] A una solución de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-

1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 1,508 mmol) en AcOH (5 ml), se le agregó 1-metil-1H-indazol-6-amina (244 mg, 1,658 mmol) a t.a. bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 horas. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez que finalizó la reacción, la mezcla de reacción se destiló, y el solvente residual se neutralizó con NaHCO₃ ac. (50 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (2 X 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (50 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, tamaño de malla 100-200: 60-80 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 4-(6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 0,972 mmol, 64,5 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1071] 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1072] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (860 mg, 1,439 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le agregó HCl 4 M en dioxano (0,4 mL, 1,439 mmol) a 0 °C bajo atmósfera inerte. Luego, la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto se lavó y se valoró con n-hexano (40 mL) para obtener 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (700 mg, 1,408 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. Se tomaron 50 mg del compuesto anterior y se purificaron mediante HPLC preparativa (columna: X-select CSH C18, fase móvil A: acetato de amonio en agua, fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo: 15,0 mL/Min, Rt-10,8) para proporcionar el compuesto puro (21,86 mg).

[1073] 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1074] A una solución agitada de 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (700 mg, 1,407 mmol) en THF (5 ml) se le agregó formaldehído al 37 % (0,7 mL, 7,03 mmol) seguido por la adición de STAB (895 mg, 4,22 mmol) en partes. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con NH₃ en MeOH seguido por TFA a t.a. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para producir el residuo bruto, compuesto que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: X-select CSH C18, fase móvil A: acetato de amonio en agua, fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo:15,0 mL/Min, Rt-10,8) para proporcionar 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (96 mg, 0,187 mmol, 13,3 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1075] Ejemplo 245 Síntesis de 2-etil-6-[(1-metil-1H-indazol-5-il)amino]-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridin-2-il}-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 362)

[1076] Una suspensión agitada de 2-etil-6-[(1-metil-1H-indazol-5-il)amino]-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridin-2-il}-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (100 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv.) y pentasulfuro de fósforo (133 mg, 0,30 mmol, 1,5 equiv.) en piridina (2,5 mL) se calentó a 100 °C en un vial cerrado durante 7 h. La solución amarilla resultante se diluyó con DCM (30 ml) y se filtró a través de una almohadilla de sílice, se eluyó con MeOH:EtOAc 1:1 que contenía 2,5 % de NH₃ ac. (conc.), luego se repartió entre DCM (30 ml) y agua (2x30 ml, pH 11), se lavó con salmuera sat. y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa, se convirtió en la base libre por extracción en fase sólida (1 g de SCX-2, MeOH, NH₃ 1,4 M en MeOH) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (54 mg, 52 %) como un polvo amarillo.

[1077] Ejemplo 246 Síntesis de 2-alil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[m-(3-piridil)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 368)

[1078] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-etil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-[m-(5-pirimidinil)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona. Rendimiento 109.7 mg.

[1079] Ejemplo 247 Síntesis de 4-(p-{2-alil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-6-ilamino}fenil)-1λ⁶,4-tiazinan-1,1-diona (Compuesto 369)

[1080] Se disolvió ácido m-clorobenzenoperoxycarboxílico (83,1 mg, 1,2 eq., 481 μmol) en DCM seco (2 ml) a temperatura ambiente y se añadió a una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,2 g, 401 μmol) en 6 ml de tolueno. La mezcla se agitó a T.A: durante 1 h. Se añadió DIPEA (210 μL, 3 eq., 1,2 mmol) y luego p-(1,1-dioxo-1λ⁶,4-tiazinan-4-il)anilina (90,8 mg, 401 μmol). La mezcla se agitó a 60 °C y luego se dejó enfriar hasta T.A. La reacción se inactivó con NaOH 1 M (5

mL) que se añadió por goteo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL). Las capas orgánicas se secaron se vertieron a través de un separador de fases y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto como un polvo amarillo (180 mg). La desprotección y la metilación reductora del material resultante se llevaron a cabo tal y como se describe en la síntesis de 2-alil-6-((4-clorofenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona. Rendimiento 141 mg.

[1081] Ejemplo 248 Síntesis de 2-alil-1-(2-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)-6-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 371)

A una solución de 2-alil-1-(2-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)-6-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (400 mg, 0,737 mmol) en 1,2-Dicloroetano (10 ml) se le agregó oxetan-3-ona (106 mg, 1,475 mmol) y se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta t.a. y se añadió STAB (469 mg, 2,212 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 horas. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (100 mL) y se extrajo con 10 % de MeOH-DCM (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa (X Select C-8, 19 X 250, fase móvil A: ABC 10 mm en agua, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-1-(2-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)-6-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (73 mg, 0,112 mmol, 15,14 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1083] Ejemplo 249 Síntesis de 2-alil-6-((1-isopropil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(2-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 375) y 2-alil-6-((1-isopropil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 401)

[1084] 1-isopropil-5-nitro-1H-indazol

A una solución agitada de 5-nitro-1H-indazol (1 g, 6,13 mmol) en DMF (10 ml), se le agregó DBU (1,109 ml, 7,36 mmol) y 2-yodopropano (0,736 ml, 7,36 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción resultante a t.a. durante 3 horas. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL) para obtener el material bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂/malla 230-400; 30-50 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-isopropil-5-nitro-1H-indazol (700 mg, 3,41 mmol, 55,6 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. Esta estructura del compuesto también fue confirmada por 1D NOE.

[1086] 1-isopropil-1H-indazol-5-amina

A una solución degasificada de 1-isopropil-5-nitro-1H-indazol (600 mg, 2,92 mmol) en

metanol (20 ml) se le agregó 10 % Pd/C (311 mg, 0,292 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno utilizando presión de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró bajo una atmósfera de nitrógeno a través de celite y se lavó con metanol (2 X 100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1-isopropil-1H-indazol-5-amina (500 mg, 2,85 mmol, rendimiento del 98 %) como un sólido gomoso negro, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1088] 4-(4-(2-alil-6-((1-isopropil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[1089] A una solución agitada de 4-((4-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,941 mmol) en AcOH (10 ml) se le agregó 1-isopropil-1H-indazol-5-amina (247 mg, 1,411 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de que se completó la reacción, el solvente se evaporó a presión reducida y entonces la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ ac. (50 mL) a 0 °C y se extrajo con metanol al 10 % en DCM (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-(4-(2-alil-6-((1-isopropil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,798 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido gomoso marrón.

[1090] 2-alil-6-((1-isopropil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(2-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1091] A una solución agitada de 4-((4-(2-alil-6-((1-isopropil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 0,798 mmol) en DCM (15 ml) se le agregó TFA (0,916 ml, 11,97 mmol) a 0 °C bajo atmósfera inerte. Luego, la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de que se completó la reacción, el solvente se evaporó a presión reducida y el sólido se recogió. Este sólido se lavó con n-hexano para obtener el compuesto 2-alil-6-((1-isopropil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(2-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (400 mg, 0,471 mmol, 59,0 % de rendimiento) como un sólido marrón. Se tomaron 50 mg del compuesto anterior y se purificaron mediante HPLC preparativa (X Select C18, 19 x 250), fase móvil A: FA al 0,1 % en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener el compuesto puro (22,23 mg).

[1092] 2-alil-6-((1-isopropil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1093] A una solución agitada de 2-alil-6-((1-isopropil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(2-(piperidin-4-

iloxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (300 mg, 0,570 mmol) en THF (5 ml) se le agregó formaldehído al 37 % (0,240 ml, 1,946 mmol), seguido por la adición de STAB (362 mg, 1,709 mmol) a t.a. La mezcla se agitó durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con NH₃ en MeOH
5 seguido por TFA a t.a. y agua. La mezcla se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa (X Select C18, 19 X 250, fase móvil A: FA al 0,1 % en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener el compuesto puro 2-alil-6-((1-isopropil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-
10 pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (15 mg, 0,027 mmol, 4,73 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

**[1094] Ejemplo 250 Síntesis de 2-alil-6-((1-ciclopropil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 376) y 2-alil-6-((1-ciclopropil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-
15 pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 386)**

[1095] *1-ciclopropil-5-nitro-1H-indazol*

[1096] A una solución agitada de 5-nitro-1H-indazol (1,5 g, 9,19 mmol) en DCE (50 ml) se le agregaron carbonato de sodio (1,949 g, 18,39 mmol), ácido ciclopropilborónico (1,580 g, 18,39 mmol), 2-(2-piridil)piridina (1,436 g, 9,19 mmol) y acetato de cobre (II) (1,670 g, 9,19 mmol). La
20 mezcla de reacción resultante se agitó a 70 °C durante 3 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua (100 mL) y se extrajo en acetato de etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar un compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂/malla 100-200; 40-50 % de acetato de etilo-hexano) para proporcionar 1-ciclopropil-5-nitro-1H-indazol (3700 mg, 3,44 mmol, rendimiento del 37,5 %).

[1097] *1-ciclopropil-1H-indazol-5-amina*

[1098] A una solución agitada de 1-ciclopropil-5-nitro-1H-indazol (1 g, 4,92 mmol) en metanol (20 ml) se le agregó Pd/C al 10 % (0,524 g, 0,492 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de
30 reacción se agitó bajo presión de vejiga de H₂ a temperatura ambiente durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con metanol (2 X 100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1-ciclopropil-1H-indazol-5-amina (700 mg, 4,04 mmol, rendimiento del 82 %) como un sólido gomoso negro, que se llevó a la siguiente etapa sin
35 purificación adicional.

[1099] *4-(6-(2-alil-6-((1-ciclopropil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-*

d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[1100] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,942 mmol) en AcOH (10 ml) se le agregó 1-ciclopropil-1H-indazol-5-amina (163 mg, 0,942 mmol) a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de que se completó la reacción, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se inactivó con NaHCO₃ ac. (100 mL) a 0 °C y se extrajo con 10 % de MeOH-DCM (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-(6-(2-alil-6-((1-ciclopropil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,802 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido gomoso marrón.

[1101] *2-alil-6-((1-ciclopropil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[1102] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((1-ciclopropil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 1,122 mmol) en DCM (15 ml) se le agregó TFA (0,7 ml, 8,98 mmol) a 0 °C bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se trituró con n-hexano (10 mL) para proporcionar 2-alil-6-((1-ciclopropil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (500 mg, 0,955 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. Se tomaron 50 mg del compuesto anterior y se purificaron mediante HPLC preparativa (columna: X-select CSH C18, fase móvil A: FA al 0,1 % en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo: 15,0mL/Min, Rt-10,8) para obtener el compuesto puro (6,87 mg).

[1103] *2-alil-6-((1-ciclopropil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[1104] A una solución agitada de 2-alil-6-((1-ciclopropil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (350 mg, 0,668 mmol) en THF (5 ml) se le agregó formaldehído al 37 % (0,184 ml, 6,68 mmol), seguido por la adición de STAB (425 mg, 2,005 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con NH₃ en MeOH seguido por TFA a t.a. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa (Shim pack C18, 250mm X 20, fase móvil A: AA 10 mm en agua, fase móvil B: acetonitrilo, flujo: 15 mL) para obtener 2-alil-6-((1-ciclopropil-1H-indazol-5-

il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (100 mg, 0,186 mmol, 27,8 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1105] Ejemplo 251 Síntesis de 2-alil-6-((4-(3-fluoropropoxi)fenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 377) y 2-alil-6-((4-(3-fluoropropoxi)fenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 378)

[1106] *1-(3-fluoropropoxi)-4-nitrobenceno*

[1107] A una solución agitada de 4-nitrofenol (1 g, 7,19 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó carbonato de potasio (0,993 g, 7,19 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Luego se añadió 1-fluoro-3-yodopropano (1,061 ml, 10,78 mmol) a la mezcla de reacción bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂/malla 230-400; ~50-80 % EtOAc/hexano) para obtener 1-(3-fluoropropoxi)-4-nitrobenceno (1,5 g, 5,50 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[1108] *4-(3-fluoropropoxi)anilina*

[1109] A una solución desgasificada de 1-(3-fluoropropoxi)-4-nitrobenceno (1,5 g, 7,53 mmol) en MeOH (20 ml) se le agregó Pd-C (10 %, 217 mg, 2,039 mmol) bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno utilizando presión de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró bajo una atmósfera de nitrógeno a través de una almohadilla de celite y se lavó con MeOH (2 X 100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4-(3-fluoropropoxi)anilina (630 mg, 3,7 mmol) como un sólido gomoso marrón, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1110] *4-((6-(2-alil-6-((4-(3-fluoropropoxi)fenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

[1111] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,131 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se le agregó 4-(3-fluoropropoxi)anilina (210 mg, 1,244 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 70°C durante 16 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con 10 % de metanol-DCM (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, tamaño de malla 100-200) mediante el uso de metanol-DCM (15-20 %) como eluyente para obtener 4-((6-(2-alil-6-((4-(2-fluoropropoxi)fenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

(510 mg, 0,757 mmol, 67,0 % de rendimiento) como un sólido marrón.

[1112] 2-alil-6-((4-(3-fluoropropoxi)fenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1113] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((4-(3-fluoropropoxi)fenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (510 mg, 0,823 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL), se le agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (2,0 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto (70 mg) se purificó mediante HPLC preparativa X-Select C18 (19*250, 5 mL), fase móvil A: FA 0,1 M en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((4-(3-fluoropropoxi)fenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (70 mg, 0,111 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1114] 2-alil-6-((4-(3-fluoropropoxi)fenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1115] A una solución agitada de 2-alil-6-((4-(3-fluoropropoxi)fenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (400 mg, 0,770 mmol) en THF (10 mL) se le agregó formaldehído al 20 % ac. (8 ml) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 min. Entonces se añadió STAB (575 mg, 2,71 mmol) en partes. Después de completar la adición de STAB, la mezcla se agitó a 25 °C durante 20 min. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con TFA, seguido de NH₃ en MeOH diluido con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa ZORBAX (30 MM), fase móvil A: ABC 10 MM en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((4-(3-fluoropropoxi)fenil)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (71,57 mg, 0,133 mmol, 17,25 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1116] Ejemplo 252 Síntesis de rel-2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(((2R,4R)-2-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 404); rel-2-alil-1-(6-(((2R,4R)-1,2-dimetilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 402); rel-2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(((2R,4S)-2-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 405); rel-2-alil-1-(6-(((2R,4S)-1,2-dimetilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 403); 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(((2R,4S)-2-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 379); rel-2-alil-1-

(6-(((2R,4S)-1,2-dimetilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 380); 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(((2R,4R)-2-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 381); y 2-alil-1-(6-(((2R,4R)-1,2-dimetilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 382)

[1117] *4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

[1118] A una solución agitada de 2-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 14,07 mmol) en MeOH (50 mL) se le agregó borohidruro de sodio (1,064 g, 28,1 mmol) a 0 °C, la reacción se dejó agitar a 25 °C durante 16 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo (100 mL x 2). Se secó la capa orgánica combinada sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 13,93 mmol) como un líquido incoloro.

[1119] *4-((6-bromopiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

[1120] A una solución agitada de 4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 13,93 mmol) en THF (10 ml) se le agregó hidruro de sodio (60 % en aceite, 0,669 g, 16,72 mmol). Después de 10 minutos a 25 °C, se añadió 2,6-dibromopiridina (3,14 g, 13,24 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó agitar a 25 °C durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Una vez completada la reacción, se añadió agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂/malla 100-200; 10-20 % acetato de etilo/hexano) para proporcionar 4-((6-bromopiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4 g, 9,37 mmol, 67,3 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1121] *4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

[1122] Una solución agitada de 4-((6-bromopiridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 5,39 mmol), 2-alil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (1,437 g, 6,46 mmol), carbonato de potasio (2,233 g, 16,16 mmol) y N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (0,475 g, 5,39 mmol) en dioxano (30 ml) se desgasificó durante 20 minutos a temperatura ambiente en atmósfera inerte. Luego, se agregó yoduro de cobre (I) (1,231 g, 6,46 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante UPLC. Tras la finalización de la reacción, se diluyó la masa de reacción con DCM y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado recogido se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, tamaño de malla 100-200) utilizando acetato de

etilo-éter de pet. (10 % - 20 %) como eluyente para obtener 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2.2 g, 4,25 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1123] (4S)-4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo; (2S,4R)-4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo; y (2R,4R)-4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[1124] Los enantiómeros de (4S)-4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (6, 6,6 g) se separaron mediante SFC quiral (I-CELULOSA-C_0,5 % IPAm en IPA_30). Las fracciones se concentraron y liofilizaron para obtener:

- (4S)-4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,65 g) como un sólido blancuzco;
- (2S,4R)-4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g) como un sólido blancuzco; y
- (2R, 4R)-4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,4 g) como un sólido blancuzco.

[1125] 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[1126] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,780 mmol) en DCM (10 ml), mCPBA (65-70 %, 148 mg, 0,858 mmol) se le agregó a 0 °C y la mezcla se agitó a T.A. durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Una vez completada la reacción, la mezcla reactiva se enfrió con tiosulfato sódico pentahidratado saturado (100 mL) y se extrajo con DCM (250 mL X 2). El extracto orgánico combinado se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL). El extracto orgánico obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida (temperatura del baño: 45 °C) para obtener 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en bruto (400 mg, 0,643 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido pegajoso.

[1127] 4-(6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[1128] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,65 g, 3,12 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se le agregó 1-metil-1H-indazol-5-amina (0,551 g, 3,75 mmol) a temperatura

ambiente. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 70°C durante 16 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto en bruto (1,8 g) se purificó mediante purificación SFC aquiral. Las fracciones se concentraron y liofilizaron para obtener (2R,4R)-4-((6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g, 1,798 mmol, rendimiento del 57,6 %) como un sólido marrón rojizo.

[1129] (2R,4R)-4-((6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo y (2R,4R)-4-((6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[1130] El (4R)-4-((6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g, 1,798 mmol) se purificó por SFC quiral (Lux-i-Amilosa-3, 0,5 % IPAm en IPA_ACN) para obtener:

- (2R,4R)-4-((6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,566 mmol, 31,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo; y
- (2S,4R)-4-((6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (360 mg, 0,559 mmol, 31,1 % de rendimiento) como un sólido marrón.

[1131] *rel-2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(((2R,4R)-2-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[1132] A una solución agitada de (2R,4R)-4-((6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (360 mg, 0,589 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL), se le agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (5,0 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se lavó con hexano y MTBE. El residuo obtenido se secó luego al vacío para proporcionar *rel-2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(((2R,4R)-2-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona* (290 mg, 0,561 mmol, rendimiento del 95 %) como un sólido amarillo (82,1 mg).

[1133] *rel-2-alil-1-(6-(((2R,4R)-1,2-dimetilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[1134] A una solución agitada de *rel-2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(((2R,4R)-2-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona* (250 mg, 0,782 mmol) en THF (10 mL) se le agregó formaldehído (37 % ac., 5 mL) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó

a 25 °C durante 5 min. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (331 mg, 1,564 mmol) en partes. Después de completar la adición de STAB, la mezcla se agitó a 25 °C durante 20 min. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. La mezcla de reacción se inactivó con TFA, seguido de NH₃ en MeOH, luego se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa X-Select C18 (19*250, 5 mL), fase móvil A: AA 10 MM en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener rel-2-alil-1-(6-(((2R,4R)-1,2-dimetilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (139,5 mg, 0,263 mmol, 33,6 % de rendimiento) como un sólido esponjoso blanco.

[1135] *rel-2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(((2R,4S)-2-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[1136] A una solución agitada de (2S,4R)-4-((6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,572 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL), se le agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (5,0 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se lavó con hexano y MTBE. El residuo se secó entonces al vacío para proporcionar rel-2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(((2R,4S)-2-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (320 mg, 0,620 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido marrón rojizo.

[1137] *rel-2-alil-1-(6-(((2R,4S)-1,2-dimetilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[1138] A una solución agitada de rel-2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(((2R,4S)-2-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (300 mg, 0,586 mmol) en THF (10 mL) se le agregó formaldehído (37 % ac., 6 mL) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (249 mg, 1,173 mmol) en partes. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 20 min. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. La mezcla de reacción se inactivó con TFA, seguido de NH₃ en MeOH, entonces se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa X-Select C18 (19*250, 5 mL), fase móvil A: AA 10 MM en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener rel-2-alil-1-(6-(((2R,4S)-1,2-dimetilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (163,2 mg, 0,309 mmol, 52,7 % de rendimiento) como un sólido esponjoso blanco.

[1139] *(2S,4R)-4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

[1140] A una solución agitada de (2R,4R)-4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 2,73 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C, se le agregó mCPBA (65-70 %, 262 mg, 1,519 mmol) y la mezcla se agitó a T.A. durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Una vez completada la reacción, se añadió agua helada y la mezcla se extrajo con DCM (100 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener (2R,4R)-4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.40 g, 2,03 mmol, 93 % de rendimiento) como un semisólido amarillo pálido.

[1141] *rel-(2R,4S)-4-(6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

[1142] A una solución agitada de rel-(2R,4R)-4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 2,65 mmol) en acetonitrilo (30 mL) se le agregó 1-metil-1H-indazol-5-amina (0,429 g, 2,91 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 70°C durante 16 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con 10 % de metanol-DCM (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, tamaño de malla 100-200) mediante el uso de acetato de etilo-hexano (40 % a 50 %) como eluyente para obtener rel-(2S,4S)-4-(6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.03 g, 1,566 mmol, 59,1 % de rendimiento) como un sólido marrón.

[1143] *2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(((2R,4S)-2-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[1144] A una solución agitada de rel-(2S,4S)-4-((6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.3 g, 2,125 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL), se le agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (2,0 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto (1100 mg). El residuo bruto (450 mg) se purificó mediante HPLC preparativa X-Select C18 (19*250, 5 mL), fase móvil A: AA 10 MM en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener rel-2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(((2R,4R)-2-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (250 mg,

0,192 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1145] *rel-2-alil-1-(6-(((2R,4S)-1,2-dimetilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[1146] A una solución agitada de *rel-2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(((2R,4S)-2-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona* (500 mg, 0,977 mmol) en THF (10 mL) se le agregó formaldehído (37 % ac., 5 mL, 2,93 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (621 mg, 2,93 mmol) en partes. La mezcla se agitó a 25 °C durante 20 min. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. La mezcla de reacción se inactivó con TFA, seguido de NH₃ en MeOH, se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa X-Select C18 (19*250, 5 mL), fase móvil A: AA 10 MM en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener *rel-2-alil-1-(6-(((2R,4S)-1,2-dimetilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona* (265,5 mg, 0,504 mmol, 52 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1147] *(2R,4R)-4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

[1148] A una solución agitada de *(2R,4R)-4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo* (1,4 g, 2,73 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C, se le agregó m-CPBA (70 %, 0.518 g, 3,00 mmol) y la mezcla se agitó a T.A. durante 2 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Una vez completada la reacción, a la mezcla de reacción se le agregó agua helada y se extrajo con DCM (100 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener *(2R,4R)-4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo* (1.4 g, 2,65 mmol) como un semisólido amarillo pálido.

[1149] *(2R,4R)-4-(6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

[1150] A una solución agitada de *(2R,4R)-4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo* (1,4 g, 2,65 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se le agregó 1-metil-1H-indazol-5-amina (0,429 g, 2,91 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 horas. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con 10 % de metanol-DCM (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por

cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, tamaño de malla 100-200) mediante el uso de acetato de etilo-hexano (40 % a 50 %) como eluyente para obtener (2S,4S)-4-(6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.03 g, 1,566 mmol, 59,1 % de rendimiento) como un aceite gomoso.

[1151] 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(((2R,4R)-2-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1152] A una solución agitada de (2S,4S)-4-((6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.3 g, 2,125 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL), se le agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (2,0 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto (1100 mg). El residuo bruto (450 mg) se purificó mediante HPLC preparativa X-Select C18 (19*250, 5 mL), fase móvil A: AA 10 MM en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo para obtener rel-2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(((2R,4R)-2-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (234 mg, 0,364 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1153] 2-alil-1-(6-(((2R,4R)-1,2-dimetilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1154] A una solución agitada de rel-2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(((2R,4R)-2-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (650 mg, 1,955 mmol) en THF (10 mL) se le agregó formaldehído (37 % ac., 10 mL) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 min. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1.243 g, 5,86 mmol) en partes. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 20 min. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con TFA, seguido de NH₃ en MeOH diluido con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa X-Select C18 (19*250, 5 mL), fase móvil A: AA 10 MM en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo para obtener rel-2-alil-1-(6-(((2R,4R)-1,2-dimetilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (200 mg, 0,380 mmol, 20.1 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1155] Ejemplo 253 Síntesis de Síntesis de 2-alil-6-((1-(3-fluoropropil)-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 397) y 2-alil-6-((1-(3-fluoropropil)-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 387)

[1156] *1-(3-fluoropropil)-5-nitro-1H-indazol*

[1157] A una solución agitada de 5-nitro-1H-indazol (1,0 g, 6,13 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó NaH (0,294 g, 7,36 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Luego se añadió 1-fluoro-3-yodopropano (0,738 ml, 7,36 mmol) a la mezcla de reacción bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría y el sólido precipitado se filtró y se secó. El residuo bruto se purificó mediante HPLC (Shimpak C18 (250*19,5µm) fase móvil A: 10 MM ABC en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para proporcionar 1-(3-fluoropropil)-5-nitro-1H-indazol (0,300 g, 1,344 mmol, 21,93 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[1158] *1-(3-fluoropropil)-1H-indazol-5-amina*

[1159] A una solución desgasificada de 1-(3-fluoropropil)-5-nitro-1H-indazol (0,300 g, 1,344 mmol) en MeOH (10 ml) se le agregó Pd-C (100 mg, 2,039 mmol) bajo atmósfera inerte. Entonces la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno utilizando presión de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. La evolución de la reacción se controló por TLC y UPLC. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró bajo una atmósfera de nitrógeno a través de una almohadilla de celite y se lavó con MeOH (2 X 100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1-(3-fluoropropil)-1H-indazol-5-amina (0,250 g, 1,100 mmol, rendimiento del 82 %) como un sólido gomoso negro, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1160] *4-(6-(2-alil-6-((1-(3-fluoropropil)-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

[1161] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfinil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,500 g, 0,972 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se le agregó 1-(3-fluoropropil)-1H-indazol-5-amina (0,225 g, 1,166 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 70°C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con 10 % de metanol-DCM (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, tamaño de malla 100-200) mediante el uso de metanol-DCM (15-20 %) como eluyente para obtener 4-((6-(2-alil-6-((1-(3-fluoropropil)-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,3 g, 0,47 mmol, 48 % de rendimiento) como un sólido marrón.

[1162] *2-alil-6-((4-(3-fluoropropoxi)fenil)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[1163] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((1-(3-fluoropropil)-1H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,300 g,

0,466 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL), se le agregó HCl 4 N en 1,4-dioxano (2 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Shimpak C18 (250*19,5um) fase móvil A: ABC 10 MM en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((1-(3-fluoropropil)-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (14 mg, 0,024 mmol, 5,5 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1164] 2-alil-6-((1-(3-fluoropropil)-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1165] A una solución agitada de 2-alil-6-((1-(3-fluoropropil)-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (0,300 g, 0,552 mmol) en THF (10 mL) se le agregó formaldehído (6 mL) a 25 °C, entonces la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 min. Entonces se le agregó STAB (0,234 g, 1,104 mmol) en partes. Después de completarse la adición de STAB, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 min. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. La mezcla de reacción se inactivó con TFA, seguido de NH₃ en MeOH, y se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (Shimpak C18 (250*19,5um) fase móvil A: ABC 10 MM en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((1-(3-fluoropropil)-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (45 mg, 0,079 mmol, 15 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1166] Ejemplo 254 Síntesis de 2-alil-6-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-1-(2-{1-[(²H₃)metil]-4-piperidiloxi}-4-pirimidinil)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 383)

[1167] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-(metil-d₃)piperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona mediante el uso de 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-1-(2-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (470 mg). Rendimiento 98 mg.

[1168] Ejemplo 255 Síntesis de 2-alil-6-((6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 384) y 6-((1-acetil-1H-indol-5-il)amino)-2-alil-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 392)

[1169] 1-(5-nitro-1H-indol-1-il)etan-1-ona

[1170] A una solución agitada de 5-nitro-1H-indol (1,5 g, 9,25 mmol) en Diclorometano (20 ml) se le agregaron trietilamina (6,69 ml, 46,3 mmol) y DMAP (0,565 g, 4,63 mmol) a 25 °C. La mezcla se

agitó durante 20 minutos. A continuación, se disolvió cloruro de acetilo (1,980 ml, 27,8 mmol) en 5 ml de DCM y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 70 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, tamaño de malla 60-120) usando acetato de etilo-hexano (20 a 21 %) como eluyente para obtener 1-(5-nitro-1H-indol-1-il)etan-1-ona (1,6 g, 7,13 mmol, rendimiento del 77 %) como un sólido amarillo.

[1171] *1-(5-amino-1H-indol-1-il)etan-1-ona*

[1172] A una solución desgasificada de 1-(5-nitro-1H-indol-1-il)etan-1-ona (1,6 g, 7,84 mmol) en MeOH (30 mL) se le agregó Pd/C al 10 % (0,834 g, 0,784 mmol) bajo una atmósfera inerte. Entonces la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno utilizando presión de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró bajo una atmósfera de nitrógeno a través de una almohadilla de celite y se lavó con MeOH (2 X 100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(5-amino-1H-indol-1-il)etan-1-ona (450 mg, 2,325 mmol, rendimiento del 29,7 %).

[1173] *4-((6-(6-((1-acetil-1H-indol-5-il)amino)-2-alil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

[1174] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,9 g, 1,696 mmol) en ácido acético (5 ml) se le agregó 1-(5-amino-1H-indol-1-il)etan-1-ona (0,355 g, 2,035 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 70°C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con 10 % de metanol-DCM (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el 4-((6-(6-((1-acetil-1H-indol-5-il)amino)-2-alil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en bruto (700 mg, 0,784 mmol, 46.2 % de rendimiento) como un sólido marrón.

[1175] *2-alil-6-((6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[1176] A una solución agitada de 4-((6-(6-((1-acetil-1H-indol-5-il)amino)-2-alil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg, 0,432 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL), se le agregó HCl 4 N en 1,4-dioxano (15,79 mg, 0,432 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el residuo bruto, compuesto que se purificó mediante

HPLC preparativa (X-Select C18 (19*250, 5 mL), fase móvil A: FA 0,1 M en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 6-((1-acetil-1H-indol-5-il)amino)-2-alil-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (15 mg, 0,028 mmol, 35,3 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

5 **[1177]** 6-((1-acetil-1H-indol-5-il)amino)-2-alil-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1178] A una solución agitada de 6-((1-acetil-1H-indol-5-il)amino)-2-alil-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (200 mg, 0,381 mmol) en THF (10 mL) se le agregó formaldehído al 37 % ac. (1 mL) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 minutos.

10 A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (242 mg, 1,144 mmol) en partes y, tras la adición completa de STAB, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 minutos. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con NaOH 1 N (10 mL) y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para obtener un compuesto en bruto que se purificó mediante
15 HPLC preparativa X-Select C18 (19*250, 5 mL), fase móvil A: FA 0,1 M en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 6-((1-acetil-1H-indol-5-il)amino)-2-alil-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (28 mg, 0,051 mmol, 10,27 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1179] Ejemplo 256 Síntesis de 2-alil-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-(1-propil-1H-indazol-5-ilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 390)

20 **[1180]** Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-[1-(3-fluoropropil)-1H-indazol-5-ilamino]-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona mediante el uso de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y 1-ciclopropil-1H-indazol-5-amina. Rendimiento 31 mg.

[1181] Ejemplo 257 Síntesis de 2-alil-1-[6-(1-metil-4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-(1-propil-1H-indazol-5-ilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (Compuesto 385)

[1182] Este compuesto se preparó mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis de 2-alil-6-[1-(3-fluoropropil)-1H-indazol-5-ilamino]-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona mediante el uso de 2-alil-1-[6-(4-piperidiloxi)-2-piridil]-6-(1-propil-1H-indazol-5-ilamino)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-3-ona (400 mg). Rendimiento 92 mg.

30 **[1183] Ejemplo 258 Síntesis de 2-alil-6-((2-(terc-butil)-2H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 395) y 2-alil-6-((2-(terc-butil)-2H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 396)**

35 **[1184]** 2-(terc-butil)-5-nitro-2H-indazol

[1185] A una solución agitada de 5-nitro-1H-indazol (2,5 g, 15,32 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó carbonato de potasio (6,35 g, 46,0 mmol) a 0 °C. A continuación, se añadió 2-bromo-2-metilpropano (1,00 g, 153 mmol) a la mezcla de reacción en atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 6 h en un miniclave. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua fría, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna usando 30-40 % de acetato de etilo-hexano como eluyente para proporcionar 2-(terc-butil)-5-nitro-2H-indazol (2 g, 8,85 mmol, rendimiento del 57,7 %) como un sólido blancuzco. La estructura fue confirmada por datos 1D-NOE.

[1186] *2-(terc-butil)-2H-indazol-5-amina*

[1187] A una solución desgasificada de 2-(terc-butil)-5-nitro-2H-indazol (2 g, 9,12 mmol) en MeOH (10 ml) se le agregó Pd-C al 10 % (100 mg, 2,039 mmol) bajo atmósfera inerte. Entonces la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno utilizando presión de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. La evolución de la reacción se controló por TLC y UPLC. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró bajo una atmósfera de nitrógeno a través de una almohadilla de celite y se lavó con MeOH (2 X 100 mL). El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(terc-butil)-2H-indazol-5-amina (1,5 g, 6,97 mmol, rendimiento del 76 %) como un sólido marrón, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1188] *4-(6-(2-alil-6-((2-(terc-butil)-2H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

[1189] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfinil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1g, 1,943 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se le agregó 2-(terc-butil)-2H-indazol-5-amina (0,478 g, 2,53 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 70°C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con 10 % de metanol-DCM (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, tamaño de malla 100-200) mediante el uso de metanol-DCM (15-20 %) como eluyente para obtener 4-(6-(2-alil-6-((2-(terc-butil)-2H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 1,391 mmol, 71.6 % de rendimiento) como un sólido marrón.

[1190] *2-alil-6-((2-(terc-butil)-2H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[1191] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((2-(terc-butil)-2H-indazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg,

0,117 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL), se le agregó HCl 4 N en 1,4-dioxano (1 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante HPLC (X-SELECT C18 (19*150 mm) 5u, 0,1 % FA en agua-ACN como eluyente) para proporcionar la fracción pura, que tras la liofilización produjo 2-alil-6-((2-(terc-butil)-2H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona. (5,5 mg, 10,05 µmol, rendimiento del 8,57 %) como un sólido blancuzco.

[1192] 2-alil-6-((2-(terc-butil)-2H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1193] A una solución agitada de 2-alil-6-((2-(terc-butil)-2H-indazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (900 mg, 1,668 mmol) en THF (20 mL) se le agregó formaldehído al 37 % ac. (4,5 mL) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 minutos. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1060 mg, 5,00 mmol) en partes y, tras la adición completa de STAB, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 minutos. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con TFA, seguido de NH₃ en MeOH y se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto, que se purificó mediante HPLC (gemini-NX-C18, 10 MM ABC en agua-ACN, Rt-16,5, velocidad de flujo-15 mL) para proporcionar 2-alil-6-((2-(terc-butil)-2H-indazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (150 mg, 0,268 mmol, rendimiento del 16,08 %) como un sólido blancuzco.

[1194] Ejemplo 259 Síntesis de 2-alil-6-((1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 407) y 2-alil-6-((1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 406)

[1195] 1-isopropil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

[1196] A una solución agitada de 5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (700 mg, 4,27 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó carbonato de cesio (2223 mg, 6,82 mmol) a 0 °C y, entonces 2-bromopropano (0,481 ml, 5,12 mmol) se le agregó a la mezcla de reacción bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría y el sólido precipitado se filtró y se secó. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, tamaño de malla 100-200) usando metanol-DCM (15-20 %) como eluyente para obtener 1-isopropil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (450 mg, 2,160 mmol, rendimiento del 50,7 %)

como un sólido amarillo. La estructura se confirmó mediante 1D NOE.

[1197] *1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina*

[1198] A una solución desgasificada de 1-isopropil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (450 mg, 2,182 mmol) en MeOH (10 ml) se le agregó Pd/C al 10 % (100 mg, 2,039 mmol) bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno utilizando presión de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC y UPLC. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró bajo una atmósfera de nitrógeno a través de una almohadilla de celite y se lavó con MeOH (2 X 100 mL). El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (350 mg, 1,887 mmol, rendimiento del 86 %) como un sólido gomoso negro, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1199] *4-((6-(2-alil-6-((1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

[1200] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfinil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (584 mg, 1,135 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se le agregó 1-(3-fluoropropil)-1H-indazol-5-amina (0,225 g, 1,166 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 70°C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con 10 % de metanol-DCM (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, tamaño de malla 100-200) mediante el uso de metanol-DCM (15-20 %) como eluyente para obtener 4-((6-(2-alil-6-((1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (240 mg, 0,375 mmol, 33.1 % de rendimiento) como un sólido marrón.

[1201] *2-alil-6-((1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[1202] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (240 mg, 0,383 mmol) en DCM (5 mL), se le agregó TFA (0,5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Shimpak C18 (250*19,5um) fase móvil A: ABC 10 MM en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (20 mg, 0,038 mmol, 10 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1203] 2-alil-6-((1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1204] A una solución agitada de 2-alil-6-((1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (190 mg, 0,361 mmol) en THF (10 mL) se le agregó formaldehído al 37 % ac. (6 mL) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 min. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (229 mg, 1,082 mmol) en partes. Después de completar la adición de STAB, la mezcla se agitó a 25 °C durante 20 min. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de completar la reacción. La mezcla de reacción se inactivó con TFA, seguido de NH₃ en MeOH, y se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (X-select C18,250mm X 19, fase móvil A: FA al 0,1 % en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (0,110 mmol, 31,3 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1205] Ejemplo 260 Síntesis de 2-alil-6-((1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 400)

[1206] 1-isopropil-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol

[1207] A una solución agitada de 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol (1 g, 6,13 mmol) en DMF (15 ml) se le agregó hidruro de sodio (0,245 g, 6,13 mmol) a 0 °C bajo atmósfera inerte, entonces se le agregó 2-yodopropano (0,914 ml, 9,19 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada y apareció un sólido blanco que se filtró y se secó al vacío para proporcionar 1-isopropil-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol (800 mg, 2,77 mmol, rendimiento del 45,2 %).

[1208] 1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina

[1209] A una solución agitada de 1-isopropil-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol (1,70 g, 8,28 mmol) en MeOH (10 ml) se le agregó Pd-C al 10 % (0,882 g, 0,828 mmol). La mezcla se agitó bajo presión de vejiga de H₂ durante 16 h a 25 °C. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con metanol. Las capas orgánicas recolectadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina (1,5 g, 3,94 mmol, rendimiento del 47,5 %). El compuesto se usó como estaba para la siguiente etapa.

[1210] 4-((6-(2-alil-6-((1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[1211] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfinil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,166 mmol) en ácido acético (10 ml) se le agregó 1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina (225 mg, 1,283 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 horas. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotatorio a presión reducida. El ácido restante se inactivó con NaHCO₃ ac. (100 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 X 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂/malla 230-400; 50-70 % de EA en n-hexano) para proporcionar 4-((6-(2-alil-6-((1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,369 mmol, rendimiento del 31,7 %).

[1212] *2-alil-6-((1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[1213] A la solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidina-1-carboxilato (300 mg, 0,479 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió HCl 4M (0,144 ml, 0,575 mmol) en dioxano a 25 °C bajo atmósfera inerte. Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla se evaporó a presión reducida para obtener un material bruto que se lavó con n-hexano y se secó al vacío para obtener 2-alil-6-((1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (42 mg, 0,080 mmol, rendimiento del 16,67 %).

[1214] *2-alil-6-((1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[1215] A una solución agitada de 2-alil-6-((1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (240 mg, 0,457 mmol) en THF (5 ml) se le agregó formaldehído (0,102 ml, 1,370 mmol) a 25 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora. Luego se añadió STAB (290 mg, 1,370 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo en acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa (X Select C18, 19 X 250, fase móvil A: FA al 0,1 % en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (2 mg, 3,62 µmol, rendimiento del 0,79 %).

[1216] **Ejemplo 261 Síntesis de 2-alil-6-((4-(2-fluoroetoxi)fenil)amino)-1-(2-(piperidin-4-**

iloxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 391) y 2-alil-6-((4-(2-fluoroetoxi)fenil)amino)-1-(2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 388)

[1217] *1-(2-fluoroetox)-4-nitrobenceno*

5 **[1218]** A una solución agitada de 4-nitrofenol (800 mg, 5,75 mmol) en DMF (10 ml) se le agregó K_2CO_3 (2384 mg, 17,25 mmol) seguido por la adición de 1-bromo-2-fluoroetano (876 mg, 6,90 mmol) a 25 °C bajo atmósfera inerte. A continuación, la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de
10 reacción se inactivó con agua helada y apareció un sólido que se filtró y se secó al vacío para proporcionar 1-(2-fluoroetox)-4-nitrobenceno (900 mg, 4,86 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[1219] *4-(2-fluoroetoxi)anilina*

[1220] A una solución agitada de 1-(2-fluoroetoxi)-4-nitrobenceno (900 mg, 4,86 mmol) en etanol (10 ml) se le agregó Pd-C (517 mg, 4,86 mmol) a t.a. bajo atmósfera inerte. La mezcla entonces se
15 agitó bajo presión de vejiga de H_2 durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró utilizando un lecho de celite y las fracciones recolectadas se concentraron a presión reducida para obtener 4-(2-fluoroetoxi)anilina (700 mg, 4,51 mmol, rendimiento del 93 %).

[1221] *4-((4-(2-alil-6-((4-(2-fluoroetoxi)fenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

[1222] A una solución agitada de 4-((4-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 1,317 mmol) en ácido acético (2 ml) se le agregó 4-(2-fluoroetoxi)anilina (245 mg, 1,580 mmol) a t.a. bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 horas. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y
25 LCMS. Una vez completada la reacción, el solvente se evaporó a presión reducida. A este residuo se le agregó hielo y $NaHCO_3$ ac. (10 mL). Se precipitó un sólido, se filtró y luego se trituró con una mezcla de disolvente MTBE y n-hexano para obtener 4-((4-(2-alil-6-((4-(2-fluoroetoxi)fenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,519 mmol, 39,4 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

30 **[1223]** *2-alil-6-((4-(2-fluoroetoxi)fenil)amino)-1-(2-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[1224] A una solución agitada de 4-((4-(2-alil-6-((4-(2-fluoroetoxi)fenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (360 mg, 0,593 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,297 ml, 1,187 mmol) a 0 °C
35 bajo atmósfera inerte. A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla se

concentró a presión reducida y el residuo se lavó con n-hexano y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (X Select C18, 19 X 250, fase móvil A: FA al 0,1 % en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((4-(2-fluoroetoxi)fenil)amino)-1-(2-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (38,8 mg, 18.59 % de rendimiento).

5 **[1225]** 2-alil-6-((4-(2-fluoroetoxi)fenil)amino)-1-(2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1226] A una solución agitada de 2-alil-6-((4-(2-fluoroetoxi)fenil)amino)-1-(2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (210 mg, 0,403 mmol, 89 % de rendimiento) en THF (3 ml) se le agregó formaldehído al 37 % ac. (68,9 mg, 2,270 mmol) a 25 °C.

10 La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 minutos, luego se añadió STAB (289 mg, 1,362 mmol) en pares, bajo atmósfera inerte. Después de completar la adición de STAB, la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez que finalizó la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con TFA, y el exceso de TFA se inactivó con amoníaco en metanol. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10 %
15 en DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (X Select C18, 19 x 250, fase móvil A: FA al 0,1 % en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((4-(2-fluoroetoxi)fenil)amino)-1-(2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (110 mg, 0,211 mmol, rendimiento del 36,6 %).
20

[1227] Ejemplo 262 Síntesis de 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 359) y 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 389)

25 **[1228]** 4-((6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[1229] A una solución de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfonil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 1,508 mmol) en AcOH (5 ml) se le agregó 1-metil-1H-indazol-6-amina (244 mg, 1,658 mmol) a t.a. bajo atmósfera inerte y se agitó a
30 t.a. durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez que finalizó la reacción, la mezcla de reacción se destiló y se agregó se agregó NaHCO₃ ac. sat. (50 mL). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (50 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto bruto, que se purificó mediante cromatografía en
35 columna ultrarrápida (gel de sílice, tamaño de malla 100-200: 60-80 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 4-((6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-

d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 0,972 mmol, 64,5 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1230] 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

5 **[1231]** A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (860 mg, 1,439 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le agregó HCl 4 M en dioxano (0,4 mL, 1,439 mmol) a 0 °C bajo atmósfera inerte. Luego, la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Una vez completada la
10 reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se trituró con n-hexano (40 mL) para proporcionar 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (700 mg, 1,408 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. Se tomaron 50 mg del compuesto anterior y se purificaron mediante HPLC preparativa (columna: X-select CSH C18, fase móvil A: acetato de amonio en agua,
15 fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo:15,0 mL/Min, Rt-10,8) para proporcionar el compuesto puro (21,86 mg).

[1232] 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1233] A una solución agitada de 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (700 mg, 1,407 mmol) en THF (5 ml) se le agregó formaldehído al 37 % ac. (0,7 mL, 7,03 mmol) seguido por la adición de STAB (895 mg, 4,22 mmol) en partes. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con NH₃ en MeOH seguido por TFA a t.a. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con
25 MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: X-select CSH C18, fase móvil A: acetato de amonio en agua, fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo:15,0 mL/Min, Rt-10,8) para proporcionar 2-alil-6-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-
30 pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (96 mg, 0,187 mmol, 13,3 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1234] Ejemplo 263 Síntesis de 2-alil-6-((1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 408) y 2-alil-6-((1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 409)

[1235] N1-isopropil-4-nitrobenceno-1,2-diamina

[1236] A una solución agitada de 2-fluoro-5-nitroanilina (500 mg, 3,20 mmol) y propan-2-amina (0,273 mL, 3,20 mmol) en DMSO (5 mL) se le agregó trietilamina (0,446 mL, 3,20 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió con agua helada y se recogió el precipitado obtenido por filtración. Luego, el precipitado se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 60-120 usando acetato de etilo-hexano (20 a 70 %) como eluyente para obtener N1-isopropil-4-nitrobenceno-1,2-diamina (550 mg, 2,68 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido marrón pálido.

[1237] *1-isopropil-5-nitro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol*

[1238] A una solución agitada de N1-isopropil-4-nitrobenceno-1,2-diamina (1 g, 5,12 mmol) en DMF (10 mL) se le agregaron ácido acético (6 mL) a 0 °C y nitrito de sodio (0,530 g, 7,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió con agua helada y se recogió el precipitado obtenido por filtración y se secó al vacío para proporcionar 1-isopropil-5-nitro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1 g, 4,36 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido naranja.

[1239] *1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina*

[1240] A una solución desgasificada de 1-isopropil-5-nitro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (500 mg, 2,425 mmol) en MeOH (10 mL) se le agregó Pd/C al 10 % (160 mg, 2,74 mmol) bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno utilizando presión de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró bajo una atmósfera de nitrógeno a través de una almohadilla de celite y se lavó con MeOH (2 X 100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida (temperatura del baño: 49 °C) para proporcionar 1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina (410 mg, 2,234 mmol, rendimiento del 92 %) como un sólido marrón, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1241] *4-((6-(2-alil-6-((1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

[1242] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfinil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,972 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se le agregó 1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina (342 mg, 1,943 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 70°C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener el material bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 100-200) utilizando acetato de etilo-hexano (50 a 100 %) como eluyente para obtener 4-((6-(2-alil-6-((1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

(350 mg, 0,307 mmol, 31,6 % de rendimiento) como un líquido amarillo gomoso.

[1243] 2-alil-6-((1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1244] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,335 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL), se le agregó HCl 4 N en 1,4-dioxano (2,0 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (X-Select C18, fase móvil A: FA al 0,1 % en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (10,1 mg, 0,019 mmol, 5,66 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1245] 2-alil-6-((1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1246] A una solución agitada de 2-alil-6-((1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (245 mg, 0,279 mmol) en THF (10 mL) se le agregó formaldehído al 37 % ac. (20 ac., 2,5 mL) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 min. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (118 mg, 0,558 mmol) en partes. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con TFA, seguido de NH₃ en MeOH y se diluyó con agua y se extrajo en MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (X-Select C18, fase móvil A: FA al 0,1 % en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (62,3 mg, 0,112 mmol, 25 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1247] Ejemplo 264 Síntesis de 2-alil-6-((2-metil-2H-indazol-6-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 393) y 2-alil-6-((2-metil-2H-indazol-6-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto 398)

[1248] 2-metil-6-nitro-2H-indazol

[1249] A una solución agitada de 6-nitro-2H-indazol (2 g, 12,26 mmol) en Tetrahidrofurano (30 ml) se le agregó carbonato de potasio (2,54 g, 18,39 mmol) a 25 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura. Luego se añadió yodometano (0,763 ml, 12,26 mmol) a la mezcla de reacción bajo una

atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se agitó a 70 °C durante 16 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂/malla 230-400; ~50-80 % de EtOAc/hexano) para proporcionar 2-metil-6-nitro-2H-indazol (700 mg, 3,94 mmol, rendimiento del 32,1 %) como un sólido amarillo.

[1250] *2-metil-2H-indazol-6-amina*

[1251] A una solución desgasificada de 2-metil-6-nitro-2H-indazol (700 mg, 3,95 mmol) en EtOH (20 ml) se le agregó Pd/C al 10 % (546 mg, 3,95 mmol) bajo una atmósfera inerte. Entonces la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno utilizando presión de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró bajo una atmósfera de nitrógeno a través de una almohadilla de celite y se lavó con MeOH (2 X 100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2-metil-2H-indazol-6-amina (400 mg, 2,60 mmol, rendimiento del 65.8 %) como un sólido gomoso marrón, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1252] *4-((6-(2-alil-6-((2-metil-2H-indazol-6-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

[1253] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfinil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1014 mg, 1,970 mmol) en AcOH (5 ml) se le agregó 2-metil-2H-indazol-6-amina (290 mg, 1,970 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 70°C durante 16 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con 10 % de metanol-DCM (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, tamaño de malla 100-200) mediante el uso de EtOH-hexano (55-60 %) como eluyente para obtener 4-((6-(2-alil-6-((2-metil-2H-indazol-6-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 0,370 mmol, 18,78 % de rendimiento) como un sólido marrón.

[1254] *2-alil-6-((2-metil-2H-indazol-6-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[1255] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((2-metil-2H-indazol-6-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,586 mmol) en DCM (10 ml), se le agregó TFA (66,8 mg, 0,586 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa X-Select C18 (19*250, 5 mL), fase móvil A: FA 0,1 M en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((2-metil-2H-indazol-6-

il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (250 mg, 0,502 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1256] 2-alil-6-((2-metil-2H-indazol-6-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

5 **[1257]** A una solución agitada de 2-alil-6-((2-metil-2H-indazol-6-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (280 mg, 0,563 mmol) en THF (10 mL) se le agregó formaldehído ac. al 20 % (1 mL) a 25 °C, y entonces la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 min. Se agregó STAB (358 mg, 1,688 mmol) en partes después de la adición completa de STAB, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 min. El progreso de la reacción
10 se monitoreó mediante TLC y LCMS después de completarse la reacción. La mezcla de reacción se inactivó con TFA, seguido de NH₃ en MeOH diluido con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 X 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa X-Select C18 (19*250, 5 mL), fase móvil A: FA 0,1
15 M en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((2-metil-2H-indazol-6-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (112 mg, 0,219 mmol, 38,9 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1258] Ejemplo 265 Síntesis de 2-alil-6-((6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (Compuesto
20 **399)**

[1259] 2-(2-fluoroetoxi)-5-nitropiridina

[1260] A una solución agitada de hidróxido de sodio (0,706 g, 17,66 mmol) en Tetrahidrofurano (30 ml) se le agregó 2-fluoroetan-1-ol (0,808 ml, 13,88 mmol) a 25 °C y la mezcla se agitó 1 hr a la misma temperatura. A continuación, se añadió 2-cloro-5-nitropiridina (2 g, 12.62 mmol) a la mezcla de
25 reacción en atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se agitó a 70 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua al producto bruto y se agitó durante 10 min. Se recogió un sólido precipitado por filtración, obteniéndose 2-(2-fluoroetoxi)-5-nitropiridina (1,5 g, 7,40 mmol, 58,6 % de rendimiento) en forma de un sólido blancuzco.

30 **[1261]** 6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-amina

[1262] A una solución desgasificada de 2-(2-fluoroetoxi)-5-nitropiridina (1,5 g, 8,06 mmol) en EtOH (20 ml) se le agregó Pd/C al 10 % (1 g, 0,940 mmol) bajo una atmósfera inerte. Entonces la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno utilizando presión de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y UPLC. Después de
35 completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró bajo una atmósfera de nitrógeno a través de una almohadilla de celite y se lavó con MeOH (2 X 100 mL). El filtrado se concentró a presión

reducida para proporcionar 6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-amina (840 mg, 5,25 mmol, rendimiento del 65,2 %).

[1263] 4-((6-(2-alil-6-((6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

5 **[1264]** A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-(metilsulfinil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (362 mg, 0,704 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le agregó 6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-amina (100 mg, 0,640 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 70°C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se
10 diluyó con agua y se extrajo con 10 % de metanol-DCM (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-((6-(2-alil-6-((6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,223 mmol, 34.8 % de rendimiento) como un sólido marrón.

15 **[1265]** 2-alil-6-((6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1266] A una solución agitada de 4-((6-(2-alil-6-((6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,330 mmol) en DCM (10 ml), se le agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml, 0,330 mmol) a 0 °C. La
20 mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 2-alil-6-((6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (136 mg, 0,27 mmol, rendimiento del 75 %) como un sólido marrón.

25 **[1267]** 2-alil-6-((6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[1268] A una solución agitada de 2-alil-6-((6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il)amino)-1-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (200 mg, 0,395 mmol) en THF (10 mL) se le agregó formaldehído ac. (1 mL) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 min.
30 Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (84 mg, 0,395 mmol) en partes. Después de completar la adición de STAB, la mezcla se agitó a 25 °C durante 20 min. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH 1 N (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para obtener un compuesto en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa X-Select C18 (19*250,
35 5 mL), fase móvil A: FA 0,1 M en H₂O, fase móvil B: acetonitrilo) para obtener 2-alil-6-((6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il)amino)-1-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-

d]pirimidin-3-ona (33,7 mg, 0,063 mmol, 16,51 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[1269] Ejemplo 266 Síntesis de intermedios

[1270] *1-(2-cloropirimidin-4-il)-6-(metilsulfanil)-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

5 [1271] Una suspensión agitada de 6-(metilsulfanil)-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (500 mg, 2,25 mmol, 1,0 equiv.), 2,4-dicloropirimidina (335 mg, 2,25 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (733 mg, 2,25 mmol, 1,0 equiv.) en DMF seco se calentó a 75 °C durante 21 h. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó sucesivamente con NaCl (30 ml, 15 % ac.) y salmuera sat. (30 ml), luego se filtró a través de un separador de fases
10 y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo amarillo, que se purificó por cromatografía flash (SiO₂, 0-40 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir el compuesto del título (413 mg, 55 %) como un sólido blanco.

[1272] *terc-butil-4-({4-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxilato*

15 [1273] Se añadió diisopropiletilamina (208 µl, 1,19 mmol, 2,0 equiv.) a una solución de 1-(2-cloropirimidin-4-il)-6-(metilsulfanil)-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (200 mg, 0,60 mmol, 1,0 equiv.) y 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0,90 mmol, 1,5 equiv.) en una mezcla de THF (5 ml) y DMF (1 ml) y la solución resultante se calentó a 80-90 °C durante 40 h, momento en el que se analizó por LCMS. Se observó la conversión completa de la
20 cloropirimidina como material de partida. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó sucesivamente con NaCl (3 x 30 ml, solución acuosa al 15 %, ajustada a pH 5 con KH₂PO₄) y salmuera saturada (30 ml). Posteriormente, se filtró a través de un separador de fases y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, 0-70 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir el compuesto del título (186 mg, 62 %) como una película incolora.

25 [1274] *terc-butil-(3S)-3-(metilamino)piperidina-1-carboxilato*

[1275] Se añadió gota a gota anhídrido de ácido trifluoroacético (412 µl, 2,97 mmol, 1,1 equiv.) a una solución agitada de (3S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (540 mg, 2,70 mmol, 1,0 equiv.) y diisopropiletilamina (939 µl, 5,39 mmol, 2,0 equiv.) en DCM (15 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la solución se lavó con NaH₂PO₄ (20 ml, 1 M ac.) seguido de salmuera sat.
30 (20 ml), luego se filtró a través de un separador de fases y se concentró a presión reducida para proporcionar (3S)-3-(2,2,2-trifluoroacetamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (769 mg, 96 %) como un aceite incoloro. Este intermedio (769 mg, 2,60 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en DMF (8 ml) al que se le añadió carbonato de cesio (1,46 g, 4,47 mmol, 1,7 equiv.) seguido de yodometano (242 µl, 3,89 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a T.A. durante 17 h, momento en el
35 que el análisis por LCMS indicó una conversión completa a la amida metilada. Luego se añadió una solución de hidróxido de litio (3 ml, 2 M ac., 6 mmol, 2,3 equiv.) y metanol (2 ml), y se continuó

agitando durante 2 h, momento en el que se observó la conversión completa del intermedio de trifluoroacetamida mediante LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y se lavó sucesivamente con agua (2 x 60 ml) y salmuera saturada (60 ml), ajustando el pH acuoso a >11 con NaOH. La fase orgánica se filtró a través de un separador de fases y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (441 mg, 76 % en 3 etapas) en forma de un aceite amarillo.

[1276] *terc-butil-(3R)-3-(metilamino)piperidina-1-carboxilato*

[1277] El compuesto del título se preparó en analogía con (3S)-3-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo utilizando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg).

Rendimiento: 456 mg (85 % en 3 etapas) como un aceite amarillo.

[1278] *terc-butil-(3S)-3-[(6-bromopiridin-2-il)amino]pirrolidina-1-carboxilato*

[1279] Este intermedio se preparó con un método similar al descrito en el procedimiento para fabricar 4-((6-bromopiridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo usando 2,6-dibromopiridina (254 mg) y (3S)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2 equiv.).

Rendimiento: 123 mg (33 %).

[1280] *terc-butil-(3S)-3-[(6-bromopiridin-2-il)(metil)amino]piperidina-1-carboxilato*

[1281] Este intermedio se preparó con un método similar al descrito en el procedimiento para fabricar 4-((6-bromopiridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo usando 2,6-dibromopiridina (487 mg) y (3S)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 equiv.).

Rendimiento: 138 mg (18 %) como aceite amarillo.

[1282] *terc-butil-(3R)-3-[(6-bromopiridin-2-il)(metil)amino]piperidina-1-carboxilato*

[1283] Este intermedio se preparó con un método similar al descrito en el procedimiento para fabricar 4-((6-bromopiridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo usando 2,6-dibromopiridina (456 mg) y (3R)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 equiv.).

Rendimiento: 252 mg (32 %) como aceite amarillo.

[1284] *terc-butil-4-[(6-bromopiridin-2-il)amino]piperidina-1-carboxilato*

[1285] Este intermedio se preparó con un método similar al descrito en el procedimiento para fabricar 4-((6-bromopiridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo usando 2,6-dibromopiridina (2 g) y 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Rendimiento: 1.45 g (48 %).

[1286] *4-[(6-bromopiridin-2-il)oxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo*

[1287] Este intermedio se preparó con un método similar al descrito en el procedimiento para fabricar 4-((6-bromopiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo usando 2,6-dibromopiridina (650 mg) y 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 equiv.). Rendimiento: 698 mg (71 %) como aceite incoloro.

[1288] *terc-butil-(3S)-3-[(6-bromopiridin-2-il)oxi]piperidina-1-carboxilato*

[1289] Este intermedio se preparó con un método similar al descrito en el procedimiento para

fabricar 4-((6-bromopiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo usando 2,6-dibromopiridina (235 mg) y (3S)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 equiv.). Rendimiento: 275 mg (77 %) como aceite incoloro.

[1290] 2-bromo-6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridina

- 5 **[1291]** Este intermedio se preparó con un método similar al descrito en el procedimiento para fabricar 4-((6-bromopiridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo usando 2,6-dibromopiridina (2 g) y 1-metilpiperidin-4-ol (1 equiv.). Rendimiento: 1.7 g (74 %) como aceite incoloro.

[1292] *terc-butil-4-((6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il)oxi)piperidina-1-carboxilato*

- 10 **[1293]** Este intermedio se preparó con un método similar al descrito en el procedimiento para preparar 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante el uso de 4-[(6-bromopiridin-2-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (650 mg). Rendimiento: 717 mg (79 %) como aceite marrón.

[1294] *terc-butil-(3S)-3-((6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il)oxi)piperidina-1-carboxilato*

- 15 **[1295]** Este intermedio se preparó con un método similar al descrito en el procedimiento para preparar 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante el uso de (3S)-3-[(6-bromopiridin-2-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (275 mg). Rendimiento: 135 mg (35 %) como aceite amarillo pálido.

[1296] *terc-butil-(3S)-3-((6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato*

- 20 **[1297]** Este intermedio se preparó con un método similar al descrito en el procedimiento para preparar 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante el uso de (3S)-3-[(6-bromopiridin-2-il)oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (484 mg). Rendimiento: 507 mg (74 %).

[1298] *terc-butil-(3S)-3-((6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato*

- 25 **[1299]** Este intermedio se preparó con un método similar al descrito en el procedimiento para preparar 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante el uso de (3S)-3-[(6-bromopiridin-2-il)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg). Rendimiento: 90 mg (52 %) como aceite amarillo pálido.

[1300] 2-metil-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridin-2-il}-6-(metilsulfanil)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

- 35 **[1301]** Este intermedio se preparó con un método similar al descrito en el procedimiento para

preparar 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante el uso de 2-bromo-6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridina (500 mg) y 2-metil-6-(metilsulfanil)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (1 equiv.). Rendimiento: 252 mg (35 %) como aceite amarillo pálido.

5 **[1302]** *terc-butil-(3S)-3-[metil({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il})amino]piperidina-1-carboxilato*

[1303] Este intermedio se preparó con un método similar al descrito en el procedimiento para preparar 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-

il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante el uso de (3S)-3-[(6-bromopiridin-2-il)(metil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (138 mg) y 2-metil-6-(metilsulfanil)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (1 equiv.). Rendimiento: 193 mg (en bruto) como aceite amarillo pálido. Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1304] *terc-butil-(3R)-3-[metil({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il})amino]piperidina-1-carboxilato*

15 **[1305]** Este intermedio se preparó con un método similar al descrito en el procedimiento para preparar 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-

il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante el uso de (3R)-3-[(6-bromopiridin-2-il)(metil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (252 mg) y 2-metil-6-(metilsulfanil)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (1 equiv.). Rendimiento: 345 mg (en bruto) como aceite amarillo pálido.

20 Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1306] *2-etil-1-{6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridin-2-il}-6-(metilsulfanil)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona*

[1307] Este intermedio se preparó con un método similar al descrito en el procedimiento para preparar 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-

25 il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante el uso de 2-bromo-6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]piridina (800 mg) y 2-etil-6-(metilsulfanil)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (1 equiv.). Rendimiento: 886 mg (75 %) como aceite amarillo pálido.

[1308] *terc-butil-4-({6-[2-metil-6-(metilsulfanil)-3-oxo-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}oxi)piperidina-1-carboxilato*

30 **[1309]** Este intermedio se preparó con un método similar al descrito en el procedimiento para preparar 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-

il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante el uso de 4-[(6-bromopiridin-2-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (165 mg) y 2-metil-6-(metilsulfanil)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (1 equiv.). El material purificado se trituró con heptano caliente para eliminar la bromopiridina restante no separada por cromatografía. Rendimiento: 210 mg (53 %) como un polvo amarillo pálido.

35 **[1310]** *terc-butil-4-({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-*

il]piridin-2-il}amino)piperidin-1-carboxilato

[1311] Este intermedio se preparó con un método similar al descrito en el procedimiento para preparar

4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante el uso de 4-[(6-bromopiridin-2-il)amino]piperidin-

1-carboxilato de terc-butilo (1 g). Rendimiento: 914 mg (65 %) como sólido amarillo.

[1312] *terc-butil-4-({6-[6-amino-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}oxi)piperidina-1-carboxilato*

[1313] Se añadió ácido 3-cloro-peroxibenzoico (102 mg, 77 %, 0,45 mmol, 1,1 equiv.) a una solución de 4-({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-

il}oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en diclorometano (5 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Luego se añadió amoníaco (200 µl, 28 % ac., 5,53 mmol, 8,8

equiv.) y se continuó agitando durante 18 h. La suspensión blanca resultante se filtró para eliminar el clorobenzoato de amonio y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 6-amino-

1-[6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il]-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (172 mg, 91 %) como una espuma marrón.

[1314] *terc-butil-4-[(6-{6-[(1.3-benzotiazol-6-il)amino]-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}oxi)piperidin-1-carboxilato; ácido trifluoroacético*

[1315] Este producto intermedio se preparó con un método similar al descrito en el procedimiento para elaborar 4-{6-[6-(2-metoxipirid-4-ilamino)-3-oxo-2-(prop-2-enil)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-

tetraazainden-1-il]pirid-2-iloxi}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo mediante el uso de 4-({6-[6-amino-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}oxi)piperidin-1-

carboxilato de terc-butilo (100 mg) y 6-bromo-1,3-benzotiazol (2 equiv.). Rendimiento: 27 mg de sal de TFA (18 %) como un polvo amarillo pálido.

[1316] *terc-butil-4-({6-[3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-6-[(piridin-3-il)amino]-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}oxi)piperidina-1-carboxilato*

[1317] Este producto intermedio se preparó con un método similar al descrito en el procedimiento para elaborar 4-{6-[6-(2-metoxipirid-4-ilamino)-3-oxo-2-(prop-2-enil)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-

tetraazainden-1-il]pirid-2-iloxi}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante el uso de 4-({6-[6-amino-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}oxi)piperidin-1-

carboxilato de terc-butilo (204 mg) y bromopiridina (2 equiv.). Rendimiento: 125 mg (54 %) como un polvo amarillo pálido.

[1318] *terc-butil-4-[(6-{6-[(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}oxi)piperidina-1-carboxilato*

[1319] Este producto intermedio se preparó con un método similar al descrito en el procedimiento para elaborar 4-{6-[6-(2-metoxipirid-4-ilamino)-3-oxo-2-(prop-2-enil)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-

tetraazainden-1-il]pirid-2-iloxi}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante el uso de 4-({6-[6-

amino-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg) y 6-bromo-2-metil-1,3-benzotiazol (1 equiv.). Rendimiento: 127 mg (54 %).

[1320] *terc-butil-4-[(6-{6-[(2-metoxipiridin-4-il)amino]-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}piridin-2-il)oxi]piperidina-1-carboxilato*

[1321] Este producto intermedio se preparó con un método similar al descrito en el procedimiento para elaborar 4-{6-[6-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-3-oxo-2-(prop-2-enil)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]piridin-2-il}oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante el uso de 4-{6-[6-amino-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg) y 4-bromo-2-metilpiridina (1 equiv.). Rendimiento: 288 mg (en bruto).

[1322] *terc-butil-4-[(6-{6-[(5-metoxipiridin-3-il)amino]-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}piridin-2-il)oxi]piperidina-1-carboxilato*

[1323] Este producto intermedio se preparó con un método similar al descrito en el procedimiento para elaborar 4-{6-[6-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-3-oxo-2-(prop-2-enil)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]piridin-2-il}oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante el uso de 4-{6-[6-amino-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg) y 3-bromo-5-metilpiridina (1 equiv.). Rendimiento: 300 mg (en bruto).

[1324] *terc-butil-4-[(6-{6-[(5-fluoropiridin-3-il)amino]-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}piridin-2-il)oxi]piperidina-1-carboxilato*

[1325] Este producto intermedio se preparó con un método similar al descrito en el procedimiento para elaborar 4-{6-[6-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-3-oxo-2-(prop-2-enil)-1,2-dihidro-3H-1,2,5,7-tetraazainden-1-il]piridin-2-il}oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante el uso de 4-{6-[6-amino-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (204 mg) y 3-bromo-5-fluoropiridina (2 equiv.). Rendimiento: 231 mg, (67 %).

[1326] *terc-butil-4-[(6-{6-amino-2-etil-3-oxo-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}piridin-2-il)oxi]piperidina-1-carboxilato*

[1327] Se añadió mCPBA (~75 %, 142 mg, 617 μ mol) a una solución agitada de 4-{6-[2-etil-6-(metilsulfanil)-3-oxo-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 617 μ mol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas, luego se añadió amoníaco acuoso (0,3 mL, 4,93 mmol) a la mezcla de reacción. La suspensión resultante se calentó a 40 °C durante la noche. El precipitado se eliminó por filtración y la solución se concentró hasta sólidos (315 mg, cuant.) que se utilizaron sin purificación adicional.

[1328] *terc-butil-(3R)-3-({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-*

d]pirimidin-1-il]piridin-2-il}amino)piperidina-1-carboxilato

[1329] Este intermedio se preparó con un método similar al descrito en el procedimiento para preparar

4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante el uso de 6-(metilsulfanil)-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona y (3R)-3-[(6-bromopiridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Rendimiento: 527 mg, 64 %.

[1330] *4-[(6-bromopiridin-2-il)(metil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo*

[1331] Se añadió hidruro de sodio al 60 % (192 mg, 4,79 mmol) a 4-[(6-bromopiridin-2-il)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (569 mg, 1,6 mmol) bajo nitrógeno en dimetilformamida (15 mL) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó durante una hora, luego se agregó yoduro de metilo (497 µL, 7,99 mmol) a temperatura ambiente. Después de 150 minutos, la mezcla se añadió a salmuera (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron mediante el uso de un separador de fase y se concentraron para producir residuos. Los residuos se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, 0-20 % de acetato de etilo en éter de petróleo). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para obtener un aceite incoloro (420 mg, 71 %).

[1332] *terc-butil-4-[metil({6-[6-(metilsulfanil)-3-oxo-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piridin-2-il})amino]piperidina-1-carboxilato*

[1333] Este intermedio se preparó con un método similar al descrito en el procedimiento para

preparar 4-((6-(2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante el uso de 6-(metilsulfanil)-2-(prop-2-en-1-il)-1H,2H,3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin--3-ona y 4-[(6-bromopiridin-2-il)(metil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Rendimiento: 55 mg, 78 %.

[1334] *terc-butil-(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato*

[1335] Se añadió anhídrido Boc (1,5 g, 6,9 mmol) a una suspensión de trietilamina (2,4 mL, 17 mmol) y (3S)-pirrolidin-3-ol (0,5 g, 5,7 mmol) en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 día, el material se concentró, se disolvió en acetato de etilo (25 mL) y se lavó con NaOH ac. (25 mL, 1 M), agua (25 mL) y salmuera (25 mL). La capa orgánica se secó mediante el uso de un separador de fases y se concentró para obtener un aceite incoloro (851 mg, 79 %).

[1336] *terc-butil-(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato*

[1337] Se añadió anhídrido Boc (1,5 g, 6,9 mmol) a una suspensión de trietilamina (2,4 mL, 17 mmol) y (3R)-pirrolidin-3-ol (0,5 g, 5,7 mmol) en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 día, el material se concentró, se disolvió en acetato de etilo (25 mL) y se lavó con NaOH ac. (25 mL, 1 M), agua (25 mL) y salmuera (25 mL). La capa orgánica se secó mediante el uso de un separador de fases y se concentró para obtener un aceite incoloro (758 mg, 71 %).

[1338] **Ejemplo 267 Ensayo de unión de la cinasa Wee1A**

- [1339] Utilizamos un ensayo de unión de la cinasa europeo (Eu) LanthaScreen para determinar las afinidades del inhibidor (IC_{50}) a la cinasa Wee1A. El ensayo utiliza un trazador de cinasa competitiva de ATP marcado con Alexa Fluor 647 que se une al sitio de unión de ATP de una cinasa Wee1A marcada con GST, mientras que un anticuerpo marcado con europeo (Eu) se une a la etiqueta GST.
- 5 La proximidad del trazador de cinasa marcado con fluorescencia y el anticuerpo fluoróforo donante de europeo (Eu) conduce a una transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET) a la etiqueta de fluorescencia (aceptor) tras la excitación del Eu (donante). El desplazamiento del trazador del sitio de unión de ATP por un compuesto de prueba altera la proximidad entre ambas etiquetas, reduciendo así el FRET.
- 10 [1340] Este ensayo de unión de FRET resuelto en el tiempo se realizó en placas blancas de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner, n.º cat. 784075), a temperatura ambiente en tampón de cinasa A (KBA; Invitrogen cat. n.º PV3189), que constaba de 50 mM HEPES-NaOH (pH 7,5), 0,01 % Brij-35, 10 mM $MgCl_2$ y 1 mM EGTA. Se agregaron 5 μ L de compuesto (diluido en tampón de reacción, al 1 % DMSO) a varios pocillos de la placa, seguido de 5 μ L de cada una de las cinasas recombinantes
- 15 humanas Wee1A (la cinasa Wee1 de longitud completa fue expresada por baculovirus en células de insectos usando una etiqueta GST N-terminal (PM: 99,1 kDa) (Invitrogen n.º cat. PV3817) y anticuerpo LanthaScreen Eu-anti-GST (Invitrogen, n.º cat. PV5594). Después de esto, se agregaron 5 μ L del trazador de cinasa 178 (Invitrogen, n.º cat. PV5593) a la placa y la placa se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente. Las condiciones finales del ensayo en cada pocillo fueron: 30
- 20 nM de trazador 178, 5 nM de cinasa Wee1A y 2 nM de anticuerpo marcado con Eu en un volumen total de ensayo de 15 μ L. Se utilizó un lector de placas Envision 2104 (Perkin-Elmer) con la siguiente configuración de fluorescencia de resolución temporal para realizar el ensayo de unión de la cinasa LanthaScreen.
- Excitación 320 nm (paso de banda de 30 nm)
 - Emisión del trazador de cinasa 665 nm (paso de banda de 10 nm)
 - Emisión de anticuerpos LanthaScreen Eu-anti-Tag a 615 nm (paso de banda de 10 nm)
 - Espejo dicróico dependiente del instrumento
 - Tiempo de retraso 100 μ s
 - Tiempo de integración 200 μ s
- 25
- 30 [1341] Para calcular la relación de emisión, la emisión del aceptor/trazador (665 nM) se dividió entre la emisión del anticuerpo/donante (615 nM) y se utilizó el promedio de las mediciones duplicadas para los cálculos. El trazado de datos, el análisis de la unión y el ajuste de la curva se realizaron mediante el uso del complemento de Excel XLfit versión 5.5.0.5 (IDBS, Guildford, Reino Unido). Los resultados se presentan en la Tabla 2, a continuación, donde los compuestos que tienen una IC_{50}
- 35 menor o igual a 10 nM se representan como “A”; los compuestos que tienen una IC_{50} mayor que 10 nM pero menor o igual a 100 nM se representan como “B”; los compuestos que tienen una IC_{50}

mayor que 100 nM pero menor o igual a 500 nM se representan como “C”; y los compuestos que tienen una IC₅₀ mayor que 500 nM se representan como “D”. “NT” significa no probado.

Tabla 2. Valores de IC₅₀ de unión de la cinasa Wee1A para compuestos ilustrativos

Compuesto	IC ₅₀
100	A
101	A
102	A
103	A
104	A
105	A
106	A
107	A
108	A
109	A
110	A
111	A
112	A
113	A
114	A
115	A
116	A
117	A
118	A
119	A
120	A
121	A
122	A
123	A
124	A
125	A
126	A
127	A
128	A
129	A
130	A
131	A
132	A
133	A
134	A
135	A
136	A
137	A
138	A
139	A

Compuesto	IC ₅₀
140	A
141	A
142	A
143	A
144	A
145	A
146	A
147	A
148	A
149	A
150	A
151	A
152	A
153	A
154	A
155	A
156	A
157	A
158	A
159	A
160	A
161	A
162	B
163	B
164	B
165	A
166	A
167	B
168	A
169	A
170	A
171	A
172	A
173	B
174	A
175	A
176	A
177	A
178	A
179	A

Compuesto	IC ₅₀
180	A
181	A
182	A
183	A
184	A
185	A
186	A
187	A
188	A
189	A
190	A
191	A
192	A
193	A
194	A
195	A
196	A
197	A
198	A
199	A
200	A
201	A
202	A
204	A
205	A
206	A
207	A
208	A
209	A
211	A
219	A
220	A
221	A
222	A
223	A
224	A
225	A
226	A
227	A
228	A

Compuesto	IC ₅₀
229	A
230	A
231	A
232	A
233	A
234	A
235	A
236	A
237	A
238	A
239	A
240	A
241	A
242	A
243	A
244	A
245	A
246	A
247	A
248	A
249	A
250	A
251	A
252	A
253	A
254	A
255	A
256	A
257	A
258	A
259	A
260	A
261	A
262	A
263	A
264	A
265	A
266	A
267	A
268	A
269	A
270	A
271	A
272	A

Compuesto	IC ₅₀
273	A
274	A
275	A
276	A
277	A
278	A
279	A
280	A
281	A
282	A
284	A
285	A
286	A
287	A
288	A
289	A
290	A
291	A
292	A
293	A
294	B
295	B
296	A
297	A
298	A
299	A
300	A
301	A
302	A
303	A
304	A
305	A
306	A
307	A
308	A
309	A
310	A
311	A
312	A
313	A
314	A
315	A
316	A
317	A

Compuesto	IC ₅₀
318	A
319	A
320	A
321	A
322	A
323	A
324	A
325	A
326	A
327	A
328	A
329	A
330	A
331	A
332	A
333	A
334	A
335	A
336	A
337	A
338	A
339	A
340	A
341	A
342	A
343	A
344	A
345	A
346	A
347	A
348	A
349	A
350	A
351	A
352	A
353	A
354	NT
355	A
356	A
357	A
358	A
359	A
360	A
361	A

Compuesto	IC ₅₀
362	A
363	A
364	A
365	A
366	A
367	A
368	A
369	A
370	A
371	A
372	A
373	A
374	A
375	A
376	A
377	A
378	A

Compuesto	IC ₅₀
379	A
380	A
381	A
382	A
383	A
384	A
385	A
386	A
387	A
388	A
389	A
390	A
391	A
392	A
393	A
394	A

Compuesto	IC ₅₀
395	A
396	A
397	A
398	A
399	A
400	A
401	A
402	A
403	A
404	A
405	A
406	A
407	A
408	A
409	A

[1342] Ejemplo 268 Ensayo de unión de la cinasa Myt1

[1343] Utilizamos un ensayo de unión de la cinasa europeo (Eu) LanthaScreen para determinar las afinidades de unión (IC₅₀) de los compuestos a la cinasa Myt1. El ensayo fue idéntico al ensayo de unión de la cinasa Wee1A descrito en el Ejemplo 4, excepto por el uso de PMYT-1 recombinante (el baculovirus expresó PMYT-1 de longitud completa en células de insectos utilizando una etiqueta GST del extremo N (PM: 80,8 kDa) (Invitrogen n.º cat. A30984) y el anticuerpo Eu-anti-GST de LanthaScreen (Invitrogen, n.º cat. PV5594) en lugar de la cinasa Wee1A humana recombinante y la concentración final de reactivos en el ensayo. Las condiciones finales del ensayo fueron: 3 nM de trazador 178, 2.5 nM de PMYT-1 y 1 nM de anticuerpo marcado con Eu en un volumen total de ensayo de 15 µL. Los resultados se presentan en la Tabla 3, a continuación, donde los compuestos que tienen una IC₅₀ menor o igual a 20 nM se representan como "A"; los compuestos que tienen una IC₅₀ mayor que 20 nM pero menor o igual a 100 nM se representan como "B"; los compuestos que tienen una IC₅₀ mayor que 100 nM pero menor o igual a 500 nM se representan como "C"; y los compuestos que tienen una IC₅₀ mayor que 500 nM se representan como "D". "NT" indica que el compuesto no fue probado en este ensayo.

Tabla 3. Valores de IC₅₀ de unión para compuestos ilustrativos

Compuesto	IC ₅₀
100	A
101	C
102	B
103	C

Compuesto	IC ₅₀
104	A
105	B
106	B
107	B

Compuesto	IC ₅₀
108	B
109	A
110	B
111	B

Compuesto	IC ₅₀
112	B
113	B
114	B
115	B
116	D
117	B
118	D
119	C
120	C
121	B
122	C
123	C
124	B
125	C
126	D
127	C
128	C
129	C
130	B
131	C
132	C
133	C
134	C
135	C
136	C
137	B
138	C
139	C
140	C
141	A
142	A
143	B
144	D
145	B
146	C
147	D
148	B
149	D
150	B
151	C
152	B
153	B
154	C
155	C

Compuesto	IC ₅₀
156	C
157	D
158	B
159	B
160	C
161	C
162	C
163	D
164	D
165	B
166	C
167	C
168	D
169	D
170	D
171	D
172	D
173	D
174	D
175	D
176	D
177	D
178	C
179	D
180	C
181	C
182	D
183	D
184	D
185	D
186	B
187	C
188	C
189	D
190	A
191	A
192	C
193	D
194	A
195	C
196	C
197	B
198	C
199	C

Compuesto	IC ₅₀
200	C
201	C
202	C
204	B
205	B
206	B
207	B
208	A
209	A
211	B
220	C
223	D
226	D
227	A
228	A
229	B
230	A
231	A
232	A
233	B
234	B
235	B
236	B
237	B
238	B
239	A
240	B
241	A
242	A
243	A
244	B
245	B
246	A
247	A
248	A
249	B
250	B
251	B
252	B
253	B
254	B
255	A
256	A
257	A

Compuesto	IC ₅₀
258	A
259	A
260	A
261	A
262	B
263	A
264	A
265	A
266	B
267	B
268	A
269	A
270	A
271	A
272	A
273	A
274	A
275	B
276	B
277	B
278	B
279	B
280	A
281	B
282	A
284	A
285	C
286	NT
287	NT
288	D
289	C
290	C
291	B
292	B
293	B
294	NT
295	NT
296	B
297	C
298	C
299	B
300	B
301	B
302	B

Compuesto	IC ₅₀
303	A
304	B
305	B
306	B
307	B
308	A
309	A
310	B
311	B
312	C
313	B
314	B
315	B
316	B
317	B
318	B
319	B
320	A
321	B
322	B
323	B
324	B
325	B
326	B
327	B
328	B
329	B
330	C
331	NT
332	C
333	B
334	B
335	A
336	B
337	C
338	B
339	B
340	C
341	B
342	B
343	C
344	D
345	B
346	B

Compuesto	IC ₅₀
347	B
348	B
349	NT
350	C
351	B
352	B
353	B
354	A
355	A
356	A
357	B
358	C
359	NT
360	B
361	NT
362	C
363	B
364	B
365	B
366	C
367	C
368	B
369	A
370	A
371	C
372	B
373	A
374	B
375	B
376	A
377	A
378	A
379	C
380	C
381	C
382	C
383	B
384	B
385	A
386	A
387	B
388	B
389	B
390	A

Compuesto	IC ₅₀
391	B
392	B
393	B
394	A
395	A
396	A
397	B

Compuesto	IC ₅₀
398	B
399	A
400	A
401	A
402	C
403	B
404	B

Compuesto	IC ₅₀
405	B
406	A
407	A
408	A
409	A

[1344] Ejemplo 269 Ensayos celulares de la cinasa Wee1A y la cinasa Myt1

[1345] *Cultivo celular*

5 [1346] Cada una de las líneas celulares de carcinoma de células renales ACHN (ATCC), una línea celular de meduloblastoma DAOY y una línea de cáncer de pulmón A427 se cultivaron en medio esencial mínimo Eagle suplementado con 10 % de suero bovino fetal (Sigma), 1 % de penicilina-estreptomycin y amortiguador HEPES 10 mM (HyClone). Los cultivos celulares se mantuvieron en una incubadora humidificada a 37° C y CO₂ al 5 %. Las células se analizaron rutinariamente para
10 detectar contaminación por Mycoplasma.

[1347] *Ensayo AlphaLISA*

[1348] Para la evaluación de la interacción con el objetivo de la inhibición de la cinasa Myt1, se detectó la cuantificación de Cdk1 fosforilada en la treonina 14 utilizando el ensayo AlphaLISA® SureFire® Ultra™ Human Phospho-CDK1 (Thr14) (Perkin Elmer). Las células DAOY o
15 ACHN se sembraron en placas de 96 pocillos tratadas con cultivo de tejidos (VWR) a una densidad de 10 000 o 20 000 células por pocillo respectivamente. 24 h después de la siembra, las células se trataron durante 4 h con compuestos en concentraciones que oscilaban entre 7 y 5000 nM. Las células se lavaron con PBS y se lisaron en 50 ul de amortiguador de lisis AlphaLISA antes de congelarlas a -80 C. Diez ul del lisado se transfirieron a placas de 384 pocillos y se incubaron con
20 microesferas donantes y aceptoras AlphaLISA de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las curvas de respuesta a la dosis y los valores de EC₅₀ se calcularon y visualizaron utilizando GraphPad Prism versión 9. La interacción del objetivo con la cinasa Myt1 también se puede medir utilizando el mismo ensayo AlphaLISA en células OVCAR3, una línea celular de cáncer de ovario. Las células NIH:OVCAR-3 (OVCAR3) se cultivan en medio RPMI-1640 suplementado con 0,01 mg/ml de
25 insulina, 20 % de FBS, 1 % de penicilina-estreptomycin y tampón HEPES 10 mM. Se siembran 14 000 células por pocillo en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos en medio completo. Veinticuatro horas después de la siembra, las células se tratan con el compuesto durante 4 horas en concentraciones que varían de 0,017 nM a 1000 nM.

[1349] Los resultados se presentan en la Tabla 4, a continuación, donde los compuestos que tienen
30 una EC₅₀ menor o igual a 200 nM se representan como “A”; los compuestos que tienen una EC₅₀

mayor que 200 nM pero menor o igual a 500 nM se representan como “B”; los compuestos que tienen una EC₅₀ mayor que 500 nM pero menor o igual a 1000 nM se representan como “C”; y los compuestos que tienen una EC₅₀ mayor que 1000 nM se representan como “D”.

Tabla 4. Valores de EC₅₀ de fosforilación de CDK1 Thr14 para compuestos ilustrativos

Compuesto	EC ₅₀
100	D
104	B
105	C
106	B
109	A
112	B
114	C*
121	B
129	D*
138	D
141	B
142	B
145	B
186	B*
190	C
191	B
194	D
196	D
197	C
198	D
200	D
204	D
205	B
206	B*
207	C
208	B
209	A
211	A
228	D
229	D
230	D
231	B
232	B
233	B
234	A
236	B
238	B

Compuesto	EC ₅₀
241	B
242	C
243	C
244	C
248	A
250	B
253	D
254	C
255	B
257	C
258	B
259	B
260	B
261	B
265	B
270	A
273	A
277	A*
278	A*
279	B*
280	B*
281	A*
282	A*
291	B
293	B
296	B
299	D
303	B
307	B
308	A
309	A
311	A
313	D
319	D
320	B

Compuesto	EC ₅₀
321	C
322	B*
326	B*
333	B*
335	B
346	B*
354	A*
355	B*
360	C*
361	B*
369	D*
370	B*
373	B*
374	C*
378	A*
383	C*
384	D*
385	A*
386	A*
387	A*
388	A*
389	A*
390	A*
392	A*
394	A*
395	D*
396	A*
397	C*
398	B*
399	A*
400	B*
401	A*
403	A*
406	A*

* indica que la EC₅₀ se realizó en células ACHN. De lo contrario, se realizó EC₅₀ en células DAOY.

[1350] Imagenología de alto contenido de pCdk1 Y¹⁵

[1351] Para evaluar la interacción con el objetivo de la inhibición de la cinasa Wee1A, se utilizó imagenología de alto contenido de células de carcinoma renal ACHN para cuantificar la CDK1 fosforilada en la tirosina 15 mediante inmunofluorescencia (“IF”). Se sembraron 20 000 células por pocillo en placas de 96 pocillos tratadas con cultivo de tejidos y se trataron con compuestos en concentraciones que oscilaban entre 7 y 5000 nM o entre 0,3 y 200 nM durante 4 h. Las células se fijaron durante 15 minutos en una solución de paraformaldehído al 4 %, se lavaron con PBS y se permeabilizaron con Triton X-100 al 0,2 %. El bloqueo se realizó durante 1 h a temperatura ambiente utilizando Blocker FL Fluorescent Blocking Buffer (Thermo Scientific), luego las células se incubaron con anticuerpo primario (de conejo anti-pCDK1 Y¹⁵, n.º 4539, Cell Signaling Technology) a 4 °C activado. Se utilizó como anticuerpo secundario el anticuerpo de cabra anti-conejo marcado con Alexa Fluor Plus 647 (A32733, Thermo Scientific) . Después del lavado con PBS, los núcleos se tiñeron con solución DAPI durante 10 minutos a temperatura ambiente, protegidos de la luz. Las células se visualizaron utilizando un sistema de imágenes automatizado ImageXpress Pico y el software CellReporter Xpress (Molecular Devices). Se determinó el porcentaje de células con positividad nuclear para pCdk1 Y¹⁵ en comparación con el control DMSO para cada pocillo y se calcularon y visualizaron las curvas de respuesta a la dosis del fármaco y los valores de EC₅₀ utilizando GraphPad Prism. La interacción del objetivo con la cinasa Wee1A también se puede medir utilizando el mismo ensayo AlphaLISA en células OVCAR3, una línea celular de cáncer de ovario. Las células NIH:OVCAR-3 (OVCAR3) se cultivan en medio RPMI-1640 suplementado con 0,01 mg/ml de insulina, 20 % de FBS, 1 % de penicilina-estreptomycin y tampón HEPES 10 mM. Se siembran 14 000 células por pocillo en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos en medio completo. Veinticuatro horas después de la siembra, las células se tratan con el compuesto durante 4 horas en concentraciones que varían de 0,017 nM a 1000 nM.

[1352] Los resultados se presentan en la Tabla 5, a continuación, donde los compuestos que tienen una EC₅₀ menor o igual a 100 nM se representan como “A”; los compuestos que tienen una EC₅₀ mayor que 100 nM pero menor o igual a 500 nM se representan como “B”; los compuestos que tienen una EC₅₀ mayor que 500 nM pero menor o igual a 1000 nM se representan como “C”; y los compuestos que tienen una EC₅₀ mayor que 1000 nM se representan como “D”.

Tabla 5. Valores de EC₅₀ de fosforilación de CDK1 Tyr15 para compuestos ilustrativos

Compuesto	EC ₅₀	Compuesto	EC ₅₀	Compuesto	EC ₅₀
100	B	104	A	108	A
101	B	105	A	109	A
102	D	106	A	110	B
103	A	107	D	111	A

Compuesto	EC ₅₀
112	A
113	C
114	A
115	A
116	A
117	A
118	A
119	A
120	A
121	A
122	C
123	C
124	C
125	C
126	B
127	B
128	B
129	A
130	C
131	C
132	B
133	B
134	D
135	C
136	B
137	A
138	A
139	B
140	A
141	A
142	A
143	C
144	C
145	B
146	D
147	D
148	B
149	C
150	B
151	B
152	B
153	C
154	B
155	C

Compuesto	EC ₅₀
156	C
157	B
158	B
159	C
160	B
161	A
165	C
166	D
168	D
169	D
170	D
171	D
172	D
174	B
175	C
176	D
177	B
178	B
179	D
180	A
181	A
182	D
183	D
184	B
185	C
186	A
187	C
188	A
189	C
190	B
191	A
192	B
193	B
194	B
195	A
196	A
197	A
198	A
199	A
200	A
201	C
202	C
204	A
205	A

Compuesto	EC ₅₀
206	A
207	A
208	A
209	A
211	A
219	B
220	A
221	C
222	D
223	B
224	D
225	D
226	A
227	A
228	B
229	B
230	D
231	A
232	A
233	A
234	A
235	A
236	A
237	B
238	A
239	B
240	B
241	A
242	B
243	A
244	A
245	D
246	A
247	B
248	A
249	B
250	A
251	B
252	A
253	A
254	A
255	A
256	A
257	A

Compuesto	EC ₅₀
258	A
259	A
260	A
261	A
262	A
263	A
264	A
265	A
266	B
267	B
268	B
269	B
270	A
271	B
272	B
273	A
274	B
275	D
276	A
277	A
278	A
279	A
280	A
281	A
282	A
284	B
285	D
286	D
287	A
288	A
289	A
290	B
291	A
292	A
293	A
296	A
297	B
298	B
299	C
300	B
301	A
302	C
303	A
304	A

Compuesto	EC ₅₀
305	A
306	B
307	A
308	A
309	A
310	B
311	A
312	A
313	A
314	A
315	C
316	A
317	B
318	D
319	B
320	A
321	A
322	A
323	B
324	D
326	A
327	B
328	B
329	C
330	B
331	A
332	A
333	A
334	A
335	A
336	A
337	A
338	D
339	D
340	D
341	B
342	B
343	B
344	B
345	C
346	A
347	A
348	A
349	A

Compuesto	EC ₅₀
350	B
351	A
352	A
353	A
354	A
355	A
356	A
357	A
358	A
359	A
360	A
361	A
362	B
363	B
364	A
365	A
366	C
367	A
368	B
369	A
370	A
371	A
372	A
373	A
374	A
375	A
376	A
377	A
378	A
379	B
380	B
381	A
382	A
384	A
385	A
386	A
387	A
388	A
389	A
390	A
391	B
392	A
393	B
394	A

Compuesto	EC ₅₀
395	A
396	A
397	A
398	A
399	A
400	A
401	A
402	A
403	A
404	A
405	A
406	A
407	A
408	A
409	A

[1353] Ensayo de viabilidad Cell Titer Glo

- 5 **[1354]** Se sembraron células ACHN, células DAOY o células A427 a una densidad de 400, 250 o 500 células por pocillo respectivamente, en placas de 384 pocillos tratadas con cultivo de tejidos (Corning Costar). Después de la incubación durante la noche, las células fueron tratadas con medicamentos en concentraciones que oscilaron entre 17 y 10 000 nM. La viabilidad en comparación con el control no tratado se evaluó a las 144 h utilizando el ensayo Cell Titer Glo 2.0 (Promega). Los
- 10 resultados se presentan en la Tabla 6, a continuación, donde los compuestos que tienen una EC₅₀ absoluta menor o igual a 100 nM se representan como “A”; los compuestos que tienen una EC₅₀ mayor que 100 nM pero menor o igual a 500 nM se representan como “B”; los compuestos que tienen una EC₅₀ mayor que 500 nM pero menor o igual a 1000 nM se representan como “C”; y los compuestos que tienen una EC₅₀ mayor que 1000 nM se representan como “D”. “NT” significa que
- 15 los compuestos no fueron probados en las células indicadas.

Tabla 6. Datos de viabilidad en diferentes líneas celulares para compuestos ilustrativos

Comp.	EC ₅₀ de viabilidad de ACHN	EC ₅₀ de viabilidad de DAOY	EC ₅₀ de viabilidad de A427
100	B	NT	NT
102	D	NT	NT
103	B	NT	NT
104	A	NT	NT
105	A	NT	NT

Comp.	EC ₅₀ de viabilidad de ACHN	EC ₅₀ de viabilidad de DAOY	EC ₅₀ de viabilidad de A427
106	A	B	NT
108	B	NT	NT
109	A	A	A
112	A	B	NT
113	D	NT	NT

Comp.	EC ₅₀ de viabilidad de ACHN	EC ₅₀ de viabilidad de DAOY	EC ₅₀ de viabilidad de A427
114	A	A	B
116	B	NT	NT
118	A	NT	NT
119	A	NT	NT
121	A	A	NT
127	C	NT	NT
129	A	NT	NT
137	A	NT	A
138	A	NT	NT
139	B	NT	NT
140	A	NT	NT
141	B	NT	NT
142	A	B	B
145	B	NT	NT
157	B	NT	NT
161	A	NT	B
172	D	NT	NT
180	A	NT	NT
181	A	NT	NT
186	A	A	NT
188	A	NT	NT
190	B	NT	NT
191	A	A	NT
195	A	NT	NT
196	A	NT	NT
197	A	A	NT
198	A	NT	NT
199	B	NT	NT
200	A	NT	NT
204	A	NT	NT
205	A	B	NT
206	A	NT	NT
207	A	A	NT
208	A	NT	NT
209	A	A	NT
211	A	A	A
220	A	NT	NT
226	B	NT	NT
227	A	NT	NT
229	A	NT	NT
231	A	A	NT
233	A	A	A

Comp.	EC ₅₀ de viabilidad de ACHN	EC ₅₀ de viabilidad de DAOY	EC ₅₀ de viabilidad de A427
234	A	A	A
235	A	NT	NT
236	A	A	NT
238	A	NT	NT
240	B	NT	NT
241	A	NT	NT
242	B	NT	NT
243	B	NT	NT
244	B	NT	NT
246	B	NT	NT
248	A	A	NT
250	A	NT	NT
252	B	NT	NT
253	A	NT	NT
254	A	NT	NT
255	A	NT	NT
256	A	NT	NT
257	A	NT	NT
258	A	NT	NT
259	A	NT	NT
260	A	NT	NT
261	A	NT	NT
270	A	NT	NT
273	A	NT	NT
277	A	NT	NT
278	A	NT	NT
279	A	NT	NT
280	A	NT	NT
281	A	NT	NT
282	A	NT	NT
287	B	NT	NT
288	B	NT	NT
289	B	NT	NT
290	B	NT	NT
291	A	A	A
292	A	NT	NT
293	B	NT	NT
296	A	A	A
298	B	NT	NT
301	A	NT	NT
303	A	B	NT
304	B	NT	NT

Comp.	EC ₅₀ de viabilidad de ACHN	EC ₅₀ de viabilidad de DAOY	EC ₅₀ de viabilidad de A427
305	A	NT	NT
306	B	NT	NT
307	A	A	NT
308	A	A	NT
309	A	A	NT
310	B	NT	NT
311	A	A	NT
312	B	NT	NT
313	A	NT	NT
314	A	NT	NT
316	B	NT	NT
317	B	NT	NT
318	D	NT	NT
319	C	NT	NT
320	A	A	NT
321	A	NT	NT
322	A	NT	NT
331	B	NT	NT
332	B	NT	NT
333	A	NT	NT
334	A	NT	NT
335	A	A	NT

Comp.	EC ₅₀ de viabilidad de ACHN	EC ₅₀ de viabilidad de DAOY	EC ₅₀ de viabilidad de A427
336	B	NT	NT
346	A	NT	NT
354	A	NT	NT
360	A	NT	NT
361	A	NT	NT
373	A	NT	NT
377	A	NT	NT
378	A	NT	NT
384	A	NT	NT
385	A	NT	NT
386	A	NT	NT
387	A	NT	NT
388	A	NT	NT
390	A	NT	NT
392	A	NT	NT
394	A	NT	NT
396	A	NT	NT
397	A	NT	NT
398	A	NT	NT
400	A	NT	NT
403	A	NT	NT

[1355] Ejemplo 270 Tratamiento de xenoinjertos OVCAR-3 en ratones

[1356] Las células OVCAR-3 son una línea celular de cáncer de ovario y un sistema modelo para estudiar la eficacia de los fármacos en el cáncer de ovario. Se inoculan ratones desnudos balb/c hembra por vía subcutánea en el flanco derecho con 10×10^6 células OVCAR-3 en 0,2 mL de solución salina amortiguada con fosfato de Dulbecco con Matrigel® al 50 %. Los animales se distribuyen aleatoriamente en grupos de 3 a 8 ratones cuando el volumen tumoral promedio alcanza 150-200 mm³ y se tratan mediante sonda oral con un control de vehículo o un compuesto descrito en la presente en dosis de entre 7,5 mg/kg y 100 mg/kg y con diferentes frecuencias de dosificación (5 días seguidos con tratamiento/2 días seguidos sin tratamiento; 3 días con tratamiento/4 días sin tratamiento; 2 días con tratamiento/5 días sin tratamiento; y 1 día con tratamiento/6 días sin tratamiento (es decir, una vez por semana)). El volumen tumoral y el peso corporal se registran dos veces por semana. El volumen tumoral se mide con un calibrador y se calcula utilizando la fórmula $V = 0,5 \times a \times b^2$ donde a y b son los diámetros largo y corto del tumor en mm, respectivamente. La actividad antitumoral se evalúa utilizando dos parámetros: inhibición del crecimiento tumoral (TGI) y T/C. La TGI se calculó para cada grupo de tratamiento utilizando la fórmula: $TGI (\%) = [1 - (T_i - T_0) / (V_i - V_0)] \times 100$, donde T_i es el volumen tumoral promedio de un grupo de tratamiento en un día

determinado, T_0 es el volumen tumoral promedio del grupo de tratamiento el día del inicio del tratamiento, V_i es el volumen tumoral promedio del grupo de control del vehículo el mismo día que T_i , y V_0 es el volumen tumoral promedio del grupo del vehículo el día del inicio del tratamiento. La T/C (%) se calcula dividiendo el volumen tumoral medio del grupo tratado en un día determinado por el volumen tumoral medio del grupo de control del vehículo en el mismo día, multiplicado por 100.

[1357] La descripción relevante de todas las patentes, solicitudes publicadas y referencias citadas en la presente se incorporan en su totalidad mediante esta referencia.

[1358] Además, la invención abarca todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en las que una o más limitaciones, elementos, cláusulas y términos descriptivos de una o más de las reivindicaciones enumeradas se introducen en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier reivindicación que depende de otra reivindicación se puede modificar para incluir una o más limitaciones que se encuentran en cualquier otra reivindicación que depende de la misma reivindicación base. En los casos en que los elementos se presentan como listas, por ejemplo, en formato de grupo de Markush, también se describe cada subgrupo de elementos y se puede retirar del grupo cualquier elemento. Se entenderá que, en general, cuando se menciona que la invención o aspectos de la invención comprenden elementos y/o características particulares, determinadas modalidades de la invención o aspectos de la invención consisten, o consisten esencialmente, en tales elementos y/o características. Por razones de simplicidad, esas modalidades no se establecieron específicamente en estas palabras en la presente. También cabe destacar que se pretende que las expresiones “que comprende” y “que contiene” sean amplias y permitan la inclusión de elementos o etapas adicionales. Cuando se dan intervalos, se incluyen puntos finales. Además, a menos que se indique lo contrario, o sea evidente de otro modo mediante el contexto y la comprensión de un experto en la técnica, los valores que se expresan como intervalos pueden adoptar cualquier valor o subintervalo específico dentro de los intervalos establecidos en las diferentes modalidades de la invención, hasta una décima parte de la unidad del límite inferior del intervalo, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[1359] Sin una descripción adicional, se considera que un experto en la técnica puede, usando la descripción anterior y los ejemplos ilustrativos, preparar y utilizar los compuestos de la presente invención y poner en práctica los métodos reivindicados. Debe entenderse que la discusión y los ejemplos anteriores simplemente presentan una descripción detallada de determinadas modalidades preferidas. Será evidente para los expertos en la técnica que se pueden realizar diversas modificaciones y equivalentes sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.