

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 907**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2006** **E 06846085 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2015** **EP 1973917**

54 Título: **Inhibidores de proteína quinasa**

30 Prioridad:

29.12.2005 US 754685 P

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

16.09.2015

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

**SHEPPARD, GEORGE;
WANG, GARY;
PALAZZO, FABIO;
BELL, RANDY;
MANTEI, ROBERT;
WANG, JIEYI;
HUBBARD, ROBERT;
KAWAI, MEGUMI;
ERICKSON, SCOTT;
BAMAUNG, NWE y
FIDANZE, STEVE**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 545 907 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de proteína quinasa

5 **Campo de la invención**

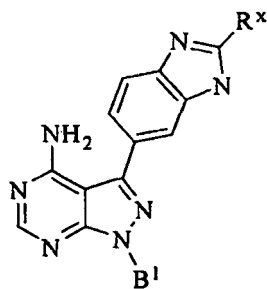
La presente invención concierne a compuestos que inhiben proteína quinasas, a composiciones que contienen los compuestos y a los compuestos para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades.

10 **Antecedentes de la invención**

Numerosas enfermedades humanas se caracterizan por un crecimiento celular aumentado y descontrolado. Esta biología está dirigida, en muchos casos, por una señalización aumentada factores de crecimiento. Además, estas patologías requieren frecuentemente un aumento del suministro de sangre y nuevos vasos sanguíneos. Las proteína quinasas son componentes clave tanto en la proliferación celular como en la expansión de células endoteliales. Así, las quinasas son objetivos importantes para la intervención terapéutica en patologías caracterizadas por un crecimiento celular descontrolado.

20 **Sumario de la invención**

Una realización de esta invención, por lo tanto, se refiere a compuestos que inhiben la proteína quinasa y tienen Fórmula 25



(25)

o una sal de la misma, donde

25 R^x es un sustituyente opcional seleccionado entre el grupo que consiste en R⁶, OR⁶, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, C(O)NH₂, C(O)NHR⁶, C(O)N(R⁶)₂, NHC(O)R⁶, NR⁶C(O)R⁶, NH₂SO₂R⁶, NR⁶SO₂R⁶, NHC(O)OR⁶, NR⁶C(O)OR⁶, SO₂NH₂, SO₂NHR⁶, SO₂N(R⁶)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁶, NHC(O)N(R⁶)₂, NR⁶C(O)N(R⁶)₂, C(N)NH₂, C(N)NHR⁶, C(N)N(R⁶)₂, NHC(N)NH₂, NHC(N)NHR⁶, NHC(N)N(R⁶)₂, OH, (O), C(O)H, C(O)OH, NO₂, CN, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I;

30 B¹ es R³, R⁴, R⁵ o W¹;

35 R³ es fenilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{3A}; R^{3A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁴ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{4A}; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

40 R⁵ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{5A}; R^{5A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

45 W¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos de W², W³, W⁴, OH, OW⁵, SW⁵, S(O)W⁵, SO₂W⁵, NH₂, NHW⁵, N(W⁵)₂, C(O)NH₂, C(O)NHW⁵, C(O)N(W⁵)₂, NHC(O)W⁵ o ^NW⁵C(O)W⁵ seleccionados independientemente;

W² es fenilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o W^{2A}; W^{2A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

50 W³ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o W^{3A}; W^{3A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

W⁴ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin

condensar o condensado con benceno, heteroareno o W^{5A} ; W^{5A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

W^5 es alquilo, alquenilo o alquinilo;

donde los restos representados por B^1 , W^2 , W^3 y W^4 están independientemente sin sustituir o sustituidos con uno o dos o tres o cuatro de R^6 , OR^6 , SR^6 , $S(O)R^6$, SO_2R^6 , NH_2 , NHR^6 , $N(R^6)_2$, $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, $NHC(O)R^6$, $NR^6C(O)R^6$, $NHSO_2R^6$, $NR^6SO_2R^6$, $NHC(O)OR^6$, $NR^6C(O)OR^6$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^6 , $SO_2N(R^6)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^6$, $NHC(O)N(R^6)_2$, $NR^6C(O)N(R^6)_2$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^6$, $C(N)N(R^6)_2$, $NHC(N)NH_2$, $NHC(N)NHR^6$, $NHC(N)N(R^6)_2$, OH , (O) , $C(O)H$, $C(O)OH$, NO_2 , CN , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br o I seleccionados independientemente;

R^6 es R^7 , R^8 , R^9 o R^{10} ;

R^7 es fenilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{7A} ; R^{7A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^8 es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{8A} ; R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^9 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{9A} ; R^{9A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{10} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^{11} , OR^{11} , SR^{11} , $S(O)R^{11}$, SO_2R^{11} , NH_2 , NHR^{11} , $N(R^{11})_2$, $C(O)R^{11}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{11}$, $C(O)N(R^{11})_2$, $NHC(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NHSO_2R^{11}$, $NR^{11}SO_2R^{11}$, $NHC(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{11} , $SO_2N(R^{11})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{11}$, $NHC(O)N(R^{11})_2$, $NR^{11}C(O)N(R^{11})_2$, OH , (O) , $C(O)OH$, CN , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br o I seleccionados independientemente;

R^{11} es alquilo, alquenilo, alquinilo, R^{12} , R^{13} , R^{14} o T^1 ;

R^{12} es fenilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{12A} ; R^{12A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{13} es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{13A} ; R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

R^{14} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{14A} ; R^{14A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

T^1 es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos de OH , OT^2 , ST^2 , $S(O)T^2$, NH_2 , NHT^2 o $N(T^2)_2$ seleccionados independientemente;

T^2 es alquilo, alquenilo o alquinilo;

donde los restos representados por R^7 , R^8 , R^9 y R^{11} están independientemente sin sustituir o sustituidos sustituido con uno o dos o tres o cuatro de R^{15} , OR^{15} , SR^{15} , $S(O)R^{15}$, SO_2R^{15} , $C(O)R^{15}$, $C(O)OR^{15}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, OH , (O) , $C(O)OH$, CN , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br o I seleccionados independientemente; donde

R^{15} es alquilo, alquenilo, alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, OH , OR^{16} , $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{16}$, $C(O)N(R^{16})_2$, donde

R^{16} es alquilo, alquenilo o alquinilo; y donde

el fenilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo de R^{15} están sin sustituir o sustituidos con O (alquilo).

Aún en otra realización de la invención se refiere a los compuestos

cis-4-(4-(4-amino-3-(2-fenil-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-1-metilpiperazin-2-ona;

cis-4-(4-(4-amino-3-(2-(4-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-1-metilpiperazin-2-ona;

cis-4-(4-(4-amino-3-(2-ciclopropil-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-1-metilpiperazin-2-ona;

cis-4-(4-(4-amino-3-(2-piridin-2-il-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-1-metilpiperazin-2-ona;

- trans*-1-(4-(2-metoxietoxi)ciclohexil)-3-(2-fenil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
cis-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-fenil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(2-fenil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
5 *trans*-3-(2-(4-metilfenil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(2-(4-clorofenil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(2-(4-metoxifenil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(2-(3,4-diclorofenil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
10 *trans*-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(2-(2-feniletil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(2-(2-tien-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(2-(3-clorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(2-(4-clorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(2-(1-feniletil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
15 *trans*-3-(2-(2-clorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(2-(2-metilbencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(2-(3-fluorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(2-(3-metilbencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
20 *trans*-3-(2-(4-fluorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(2-(4-metilbencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(2-(3,4-diclorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(2-(2,6-diclorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
25 *trans*-3-(2-(2,3-diclorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(2-((3-fluorofenil)amino)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(2-bencil-4-metil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
30 *trans*-3-(2-bencil-1-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-1-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)pirrolidin-3-ol;
cis-1-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)pirrolidin-3-ol;
trans-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
35 *cis*-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
cis-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
40 *trans*-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
cis-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
45 *trans*-1-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
cis-1-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
cis-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
50 2-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)acetamida;
trans-1-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
cis-1-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
55 *trans*-1-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-4-carboxamida;
cis-1-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-4-carboxamida;
60 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
cis-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
65 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(1-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
2-(3-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)acetamida;

- trans*-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
cis-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
- 5 4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexanol;
trans-3-(2-(2-cloro-6-fluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (2S)-1-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-3-morfolin-4-ilpropan-2-ol;
- 10 *trans*-3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(2-(3-trifluorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(1-(2-morfolin-4-il)etil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 15 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(1-pirimidin-2-ilpiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(2,3-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(3,4-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 20 (trans)-3-(2-(3,5-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-((2-(metilsulfonil)etil)amino)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (cis)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-((2-(metilsulfonil)etil)amino)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 25 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(((2-(metilsulfonil)etil)amino)metil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
- 30 (cis)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 (trans)-3-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(2-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 35 N-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)metanosulfonamida;
 4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexilcarbamato de etilo;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(1-(2-(metilsulfonil)etil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-(2-fluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(1-(2-(metilsulfonil)etil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 40 (trans)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (cis)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 45 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-(2-fluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(2-(fenilsulfonil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 50 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(3-piridin-3-ilpropil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(1-bencilpiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(1-(6-cloropiridazin-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 55 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)but-2-inil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(4-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
 (cis)-3-(4-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
- 60 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-((2-piridin-3-il-1,3-tiazol-4-il)metil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-((4-bencilmorfolin-2-il)metil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)but-2-inil)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)but-2-inil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- (trans)-3-(2-(2-clorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 65 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(1-(3-metoxipropil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-

- d]pirimidin-4-amina;
 (cis)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]
 pirimidin-4-amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-*terc*-butil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 5 (trans)-3-(1-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(1-(2-clorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-tetrahidro-2H-piran-4-il-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 10 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(3-(dimetilamino)propil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(2-bromobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-
 amina;
 15 (cis)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-
 d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-
 pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(2-bromobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-
 20 pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (cis)-3-(2-(2-bromobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-
 d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(4-metilfenoxi)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(3-metilfenoxi)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 25 3-(2-(2-clorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-(3-metilbencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-(2-bromobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-4-(4-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)-
 30 2-metilbutan-2-ol;
 (cis)-4-(4-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)-2-
 metilbutan-2-ol;
 (trans)-4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexanol;
 (trans)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(tien-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-
 35 d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(1'-(3-metoxipropil)-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 2-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-1,4'-bipiperidin-1'-il)etanol;
 3-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-1,4'-bipiperidin-1'-il)propan-1-ol;
 40 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(1'-(2-metoxietil)-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-
 amina;
 (cis)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-
 amina;
 45 (trans)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(2-(piridin-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-
 amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(1'-isobutil-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(2-(piridin-3-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-
 amina;
 50 (trans)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(2-(tien-3-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]
 pirimidin-4-amina;
 (trans)-4-(4-amino-3-(2-(2-(trifluorometoxi)bencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)
 ciclohexanol;
 55 (trans)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-(trifluorometoxi)bencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-
 pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (cis)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-(trifluorometoxi)bencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-
 pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(2-(2-naftilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 60 (trans)-3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol
 [3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (cis)-3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol
 [3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-2-((6-(4-amino-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-benzoimidazol-2-il)metil)fenol;
 65 3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]
 pirimidin-4-amina;

- 1-(4-((4-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-((2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 5 3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-4-ol;
 (trans)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 10 (cis)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-4-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-2-ona;
 (cis)-4-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-2-ona;
 15 (trans)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (cis)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 20 (trans)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(tetrahidrofurano-2-ilcarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (cis)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(tetrahidrofurano-2-ilcarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-1-(4-(4-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 25 (cis)-1-(4-(4-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(2-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo(1,2-a)pirazin-7(8H)-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 30 4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexanona;
 (cis)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(2-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo(1,2-a)pirazin-7(8H)-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-piperazin-1-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 35 (trans)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-bencil-1,3-benzotiazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 40 (cis)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-1-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(3-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-4-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)-2-metilbutan-2-ol;
 45 (cis)-4-(4-(4-(4-amino-3-(2-(3-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)-2-metilbutan-2-ol;
 (cis)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(4-pirazin-2-ilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 50 (cis)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 (trans)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 (trans)-4-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida;
 55 (cis)-4-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida;
 4-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazina-1-carboxilato de (trans)-etilo;
 60 4-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazina-1-carboxilato de (cis)-etilo;
 (cis)-3-(7-cloro-2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-1-(4-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 65 (cis)-1-(4-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]

- pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(7-cloro-2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-1-(4-(4-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-bencimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-1-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (cis)-1-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-4-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)-2-metilbutan-2-ol;
 (cis)-4-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)-2-metilbutan-2-ol;
 (trans)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 (cis)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 (trans)-3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (cis)-3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (cis)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-1-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (cis)-1-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(ciclohexilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(ciclopropilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(4-fenilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (cis)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(4-fenilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(2-clorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (cis)-3-(2-(2-clorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-clorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 or (cis)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-clorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol; y sales de los mismos.

Aún en otra realización de la invención se refiere a los compuestos

- cis-3-(2-anilino-1,3-benzoxazol-6-il)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 trans-3-(2-anilino-1,3-benzoxazol-6-il)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 trans-3-(2-anilino-1,3-benzoxazol-6-il)-1-(4-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 trans-3-(2-anilino-1,3-benzoxazol-6-il)-1-(4-(2-metoxietoxi)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 trans-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-4-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 trans-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 trans-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 trans-3-(1-(3-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 trans-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 trans-3-(1-(3-clorobencil)-1H-indazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 trans-3-(1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 trans-3-(3-((2,4-dimetilfenil)amino)-1H-indazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 trans-3-(3-((2-clorofenil)amino)-1H-indazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 trans-3-(3-((3-clorofenil)amino)-1H-indazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 trans-3-(3-((3-fluorofenil)amino)-1H-indazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 trans-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(3-((3-nitrofenil)amino)-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-3-(3-((2-metoxifenil)amino)-1H-indazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(3-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)amino)-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]
 pirimidin-4-amina;
trans-3-(3-(bencilamino)-1H-indazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 5 *trans*-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-
 amina;
trans-3-(3-((4-*terc*-butilfenil)amino)-1H-indazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-((5-(4-amino-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indazol-3-il)amino)fenol;
trans-3-(3-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)-1H-indazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-
 10 amina;
trans-3-(3-((2,5-dimetilfenil)amino)-1H-indazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(3-((2,5-difluorofenil)amino)-1H-indazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(3-[(4-fluoro-2-metilfenil)amino]-1H-indazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-
 amina;
 15 (*trans*)-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-3-(1-bencil-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-3-(1-(2-metilbencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-3-(1-(3-metilbencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 20 (*trans*)-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-3-(1-(3-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(1-(2-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 25 (*trans*)-3-(1-(3-clorobencil)-1H-indazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-3-(1-bencil-1H-indazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilcyclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-3-(1-(ciclohexilmetil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-3-(1-(ciclopentil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-3-(1-(2,3-difluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 30 (*trans*)-3-(1-(2,5-difluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-3-(1-(2,6-difluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-3-(1-(2,5-diclorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-3-(1-(2,6-diclorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-2-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-
 35 il)etanol;
 (*trans*)-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*cis*)-2-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-
 il)etanol;
 40 4-(4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexanol;
 (*cis*)-3-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-
 il)propan-1-ol;
 (*trans*)-3-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-
 il)propan-1-ol;
 45 2-(1-(4-(4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-4-il)etanol;
 (*trans*)-2-(1-(4-(4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-4-
 il)etanol;
 (*cis*)-(1-(4-(4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-4-il)
 metanol;
 50 (*trans*)-(1-(4-(4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-4-
 il)metanol;
 (*cis*)-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-
 4-amina;
 (*trans*)-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimi
 55 din-4-amina;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-pirrolidin-1-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propa-
 nonitrilo;
 3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-
 60 amina;
 1-(4-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*cis*)-2-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)
 etanol;
 (*trans*)-2-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-
 65 il)etanol;
 (*cis*)-3-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)

- propan-1-ol;
 (trans)-3-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
 3-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propanonitrilo;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(3-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)propil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)but-2-inil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)but-2-inil)-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)but-2-inil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-((4-bencilmorfolin-2-il)metil)-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-tetrahidro-2H-piran-4-il-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(3-(dimetilamino)propil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-metil-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-etil-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-propil-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-isopropil-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-isobutil-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-bencil-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-bencil-1H-indol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-((4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(2-clorobencil)-1H-indol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)fenil)metanol;
 4-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)-3-metil-fenol;
 3-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)fenol;
 4-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)benzoato de etilo;
 ácido (trans)-3-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)benzoico;
 ácido (cis)-3-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)benzoico;
 (trans)-3-(2-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 ácido 3-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)-4-clorobenzoico;
 3-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
 (cis)-3-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
 (trans)-3-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
 3-(3-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 2-(4-(4-(4-amino-3-(3-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 (cis)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 (trans)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 (cis)-3-(4-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
 (trans)-3-(4-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
 3-(2-bencil-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (cis)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 (trans)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 ácido (trans)-4-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)benzoico;
 ácido (cis)-4-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)benzoico;

- (*cis*)-3-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)propan-1-ol;
(*trans*)-3-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)propan-1-ol;
2-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)etanol;
5 2-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)etoxi)etanol;
(*cis*)-(2*S*)-3-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)propano-1,2-diol;
(*trans*)-(2*S*)-3-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)propano-1,2-diol;
10 2,2'-(4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)azanedil)di)etanol;
(*cis*)-N-(4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-beta-alanina;
(*trans*)-N-(4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-beta-alanina;
N-(4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-L-alanina;
(*cis*)-N-(4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-D-alanina;
15 (*trans*)-N-(4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-D-alanina;
N-(4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-N-metilglicina;
(*cis*)-2-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-(difluorometoxi)bencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
(*trans*)-2-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-(difluorometoxi)bencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
20 (*cis*)-3-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-(difluorometoxi)bencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
(*trans*)-3-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-(difluorometoxi)bencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
25 2-(4-(4-amino-3-(1-(2-(clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-1,4'-bipiperidin-1'-il)etanol;
3-(1-(2-(clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-(2-metoxietil)-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-piridin-2-il)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(*trans*)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
30 (*cis*)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
2-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-1,4'-bipiperidin-1'-il)etanol;
3-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-1,4'-bipiperidin-1'-il)propan-1-ol;
35 3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-(2-metoxietil)-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-(3-metoxipropil)-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-isobutil-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
2-(4-(4-amino-3-(2-(2,5-difluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
3-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
40 (*cis*)-1-(4-((2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)amino)ciclohexil)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
1-(4-((2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)amino)ciclohexil)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
45 (*trans*)-1-(4-((2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)amino)ciclohexil)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
2-((4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)etoxi)etanol;
2-(1-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-4-il)etanol;
(1-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-4-il)metanol;
50 (*trans*)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(2-(2-metoxietoxi)etil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(*trans*)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(2-(metoximatoxi)etil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
3-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2,5-difluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
55 2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
(*trans*)-1-(4-(4-(2-(2-etoxietoxi)etil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-aminainine;
(*cis*)-2-(2-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)etoxi)etanol;
60 (*trans*)-2-(2-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)etoxi)etanol;
(*trans*)-3-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
65 (*trans*)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-6-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

- (*trans*)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 (*trans*)-1-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-4-ol;
 (*trans*)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 (*trans*)-3-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
 (*trans*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 2-(4-(4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-1,4'-bipiperidin-1'-il)etanol;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-(2-metoxietil)-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-piridin-2-il)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*cis*)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 2-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-1,4'-bipiperidin-1'-il)etanol;
 3-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-1,4'-bipiperidin-1'-il)propan-1-ol;
 3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-(2-metoxietil)-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-(3-metoxipropil)-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-isobutil-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 2-(4-(4-amino-3-(2-(2,5-difluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 3-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
 (*cis*)-1-(4-((2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)amino)ciclohexil)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-(4-((2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)amino)ciclohexil)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-1-(4-((2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)amino)ciclohexil)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 2-(2-((4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)etoxi)etanol;
 2-(1-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-4-il)etanol;
 (1-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-4-il)metanol;
 (*trans*)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(2-(2-metoxietoxi)etil)piperazm-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(2-(metoximatoxi)etil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2,5-difluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
 2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 (*trans*)-1-(4-(4-(2-(2-etoxietoxi)etil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*cis*)-2-(2-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)etoxi)etanol;
 (*trans*)-2-(2-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)etoxi)etanol;
 (*trans*)-3-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
 (*trans*)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-6-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 (*trans*)-1-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-4-ol;
 (*trans*)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 (*trans*)-3-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
 (*trans*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina; o
 3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

y sales de los mismos.

- Una realización más concierne a composiciones que comprenden un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Una realización más concierne a composiciones que comprenden un excipiente y cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de la invención y uno o más de un agente terapéutico adicional.

5 Los compuestos de la invención son útiles en métodos para tratar a un mamífero que presenta una enfermedad que implica la sobreexpresión o desregulación de una proteína quinasa, que comprenden administrar al mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

10 Los compuestos de la invención son útiles en métodos para tratar a un mamífero que presenta una enfermedad que implica la sobreexpresión o desregulación de una proteína quinasa, que comprenden administrar al mismo radioterapia y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

15 Los compuestos de la invención son útiles en métodos para tratar a un mamífero que presenta cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de piel, cáncer de estómago o cáncer de tiroides por la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto.

20 Los compuestos de la invención son útiles en métodos para tratar a un mamífero que presenta cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, que comprenden administrar al mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

25 Los compuestos de la invención son útiles en métodos para tratar a un mamífero que presenta cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, que comprenden administrar al mismo radioterapia y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención son útiles en métodos para tratar enfermedades que implican la sobreexpresión o desregulación de una proteína quinasa en un mamífero, que comprenden administrar al mismo cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de la invención y uno o más de un agente terapéutico adicional.

30 Los compuestos de la invención son útiles en métodos para tratar enfermedades que implican la sobreexpresión o desregulación de una proteína quinasa en un mamífero, que comprenden administrar al mismo radioterapia y cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de la invención y uno o más de un agente terapéutico adicional.

35 Los compuestos de la invención son útiles en métodos para tratar en un mamífero cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, que comprenden administrar al mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y uno o más de un agente terapéutico eficaz.

40 Los compuestos de la invención son útiles en métodos para tratar en un mamífero cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de pulmón que comprenden administrar al mismo radioterapia y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y uno o más de un agente terapéutico adicional.

Descripción detallada de la invención

45 Restos variables de compuestos en el presente documento se representan por identificadores (letras mayúsculas con superíndices numéricos y/o alfabéticos) y pueden realizarse específicamente.

50 Debe entenderse que se mantienen las valencias apropiadas para todos los restos y combinaciones de los mismos, que los restos monovalentes que tienen más de un átomo se unen a través de sus extremos izquierdos.

También debe entenderse que una realización específica de un resto variable pueden ser iguales o diferentes que otras realizaciones específicas que tienen el mismo identificador.

55 El término "resto cíclico", como se usa en el presente documento, significa benceno, cicloalcano, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquenilo, heteroareno, heteroarilo, heterocicloalcano, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heterocicloalquenilo, fenilo, espiroalquilo, espiroalquenilo, espiroheteroalquilo y espiroheteroalquenilo.

60 El término "cicloalcano", como se usa en el presente documento, significa cicloalcano C₃, cicloalcano C₄, cicloalcano C₅ y cicloalcano C₆.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, significa cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅ y cicloalquilo C₆.

65 El término "cicloalqueno", como se usa en el presente documento, significa cicloalqueno C₄, cicloalqueno C₅ y cicloalqueno C₆.

El término "cicloalqueno", como se usa en el presente documento, significa cicloalqueno C₄, cicloalqueno C₅ y cicloalqueno C₆.

El término "heteroareno", como se usa en el presente documento, significa furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina y 1,2,3-triazol.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, significa furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazinilo y 1,2,3-triazolilo.

El término "heterocicloalcano", como se usa en el presente documento, significa cicloalcano que tiene uno o dos o tres restos CH₂ reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N y también significa cicloalcano que tienen uno o dos o tres restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH reemplazados por N.

El término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, significa cicloalquilo que tiene uno o dos o tres restos CH₂ reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N y también significa cicloalquilo que tiene uno o dos o tres restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH reemplazados por N.

El término "heterocicloalqueno", como se usa en el presente documento, significa cicloalqueno que tiene uno o dos o tres restos CH₂ reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N y también significa cicloalqueno que tiene uno o dos o tres restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH reemplazados por N.

El término "heterocicloalqueno", como se usa en el presente documento, significa cicloalqueno que tiene uno o dos o tres restos CH₂ reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N y también significa cicloalqueno que tiene uno o dos o tres restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH reemplazados por N.

El término "alqueno", como se usa en el presente documento, significa alqueno C₂, alqueno C₃, alqueno C₄, C₅-alqueno y alqueno C₆.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, significa alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆.

El término "alquino", como se usa en el presente documento, significa alquino C₂, alquino C₃, alquino C₄, C₅-alquino y alquino C₆.

El término "alqueno C₂", como se usa en el presente documento, significa etenilo (vinilo).

El término "alqueno C₃", como se usa en el presente documento, significa 1-propen-1-ilo, 1-propen-2-il (isopropenilo) y 1-propen-3-il (alilo).

El término "alqueno C₄", como se usa en el presente documento, significa 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo, 1,3-butadien-1-ilo, 1,3-butadien-2-ilo, 2-buten-1-ilo, 2-buten-2-ilo, 3-buten-1-ilo, 3-buten-2-ilo, 2-metil-1-propen-1-ilo y 2-metil-2-propen-1-ilo.

El término "alqueno C₅", como se usa en el presente documento, significa 2-metilen-3-buten-1-ilo, 2-metilenbut-1-ilo, 2-metil-1-buten-1-ilo, 2-metil-1,3-butadien-1-ilo, 2-metil-2-buten-1-ilo, 2-metil-3-buten-1-ilo, 2-metil-3-buten-2-ilo, 3-metil-1-buten-1-ilo, 3-metil-1-buten-2-ilo, 3-metil-1,3-butadien-1-ilo, 3-metil-1,3-butadien-2-ilo, 3-metil-2-buten-1-ilo, 3-metil-2-buten-2-ilo, 3-metil-3-buten-1-ilo, 3-metil-3-buten-2-ilo, 1-penten-1-ilo, 1-penten-2-ilo, 1-penten-3-ilo, 1,3-pentadien-1-ilo, 1,3-pentadien-2-ilo, 1,3-pentadien-3-ilo, 1,4-pentadien-1-ilo, 1,4-pentadien-2-ilo, 1,4-pentadien-3-ilo, 2-penten-1-ilo, 2-penten-2-ilo, 2-penten-3-ilo, 2,4-pentadien-1-ilo, 2,4-pentadien-2-ilo, 3-penten-1-ilo, 3-penten-2-ilo, 4-penten-1-ilo y 4-penten-2-ilo.

El término "alqueno C₆", como se usa en el presente documento, significa 2,2-dimetil-3-buten-1-ilo, 2,3-dimetil-1-buten-1-ilo, 2,3-dimetil-1,3-butadien-1-ilo, 2,3-dimetil-2-buten-1-ilo, 2,3-dimetil-3-buten-1-ilo, 2,3-dimetil-3-buten-2-ilo, 3,3-dimetil-1-buten-1-ilo, 3,3-dimetil-1-buten-2-ilo, 2-etenil-1,3-butadien-1-ilo, 2-etenil-2-buten-1-ilo, 2-etenil-3-buten-1-ilo, 1-hexen-1-ilo, 1-hexen-2-ilo, 1-hexen-3-ilo, 1,3-hexadien-1-ilo, 1,3-hexadien-2-ilo, 1,3-hexadien-3-ilo, 1,3,5-hexatrien-1-ilo, 1,3,5-hexatrien-2-ilo, 1,3,5-hexatrien-3-

- ilo, 1,4-hexadien-1-ilo, 1,4-hexadien-2-ilo, 1,4-hexadien-3-ilo, 1,5-hexadien-1-ilo, 1,5-hexadien-2-ilo, 1,5-hexadien-3-ilo, 2-hexen-1-ilo, 2-hexen-2-ilo, 2-hexen-3-ilo, 2,4-hexadien-1-ilo, 2,4-hexadien-2-ilo, 2,4-hexadien-3-ilo, 2,5-hexadien-1-ilo, 2,5-hexadien-2-ilo, 2,5-hexadien-3-ilo, 3-hexen-1-ilo, 3-hexen-2-ilo, 3-hexen-3-ilo, 3,5-hexadien-1-ilo, 3,5-hexadien-2-ilo, 3,5-hexadien-3-ilo, 4-hexen-1-ilo, 4-hexen-2-ilo, 4-hexen-3-ilo, 5-hexen-1-ilo, 5-hexen-2-ilo, 5-hexen-3-ilo, 2-metileno-3-metil-3-buten-1-ilo, 2-metileno-3-metilbut-1-ilo, 2-metileno-3-penten-1-ilo, 2-metileno-4-penten-1-ilo, 2-metilenopent-1-ilo, 2-metil-enepent-3-ilo, 3-metileno-1-penten-1-ilo, 3-metileno-1-penten-2-ilo, 3-metilenopent-1-ilo, 3-metileno-1,4-pentadien-1-ilo, 3-metileno-1,4-pentadien-2-ilo, 3-metileno-pent-2-ilo, 2-metil-1-penten-1-ilo, 2-metil-1-penten-3-ilo, 2-metil-1,3-pentadien-1-ilo, 2-metil-1,3-pentadien-3-ilo, 2-metil-1,4-pentadien-1-ilo, 2-metil-1,4-pentadien-3-ilo, 2-metil-2-penten-1-ilo, 2-metil-2-penten-3-ilo, 2-metil-2,4-pentadien-1-ilo, 2-metil-2,4-pentadien-3-ilo, 2-metil-3-penten-1-ilo, 2-metil-3-penten-2-ilo, 2-metil-3-penten-3-ilo, 2-metil-4-penten-1-ilo, 2-metil-4-penten-2-ilo, 2-metil-4-penten-3-ilo, 3-metil-1-penten-1-ilo, 3-metil-1-penten-2-ilo, 3-metil-1,3-pentadien-1-ilo, 3-metil-1,3-pentadien-2-ilo, 3-metil-1,4-pentadien-1-ilo, 3-metil-1,4-pentadien-2-ilo, 3-metil-2-penten-1-ilo, 3-metil-2-penten-2-ilo, 3-metil-2,4-pentadien-1-ilo, 3-metil-3-penten-1-ilo, 3-metil-3-penten-2-ilo, 3-metil-4-penten-1-ilo, 3-metil-4-penten-2-ilo, 3-metil-4-penten-3-ilo, 4-metil-1-penten-1-ilo, 4-metil-1-penten-2-ilo, 4-metil-1-penten-3-ilo, 4-metil-1,3-pentadien-1-ilo, 4-metil-1,3-pentadien-2-ilo, 4-metil-1,3-pentadien-3-ilo, 4-metil-1,4-pentadien-1-ilo, 4-metil-1,4-pentadien-2-ilo, 4-metil-1,4-pentadien-3-ilo, 4-metileno-2-penten-3-ilo, 4-metil-2-penten-1-ilo, 4-metil-2-penten-2-ilo, 4-metil-2-penten-3-ilo, 4-metil-2,4-pentadien-1-ilo, 4-metil-2,4-pentadien-2-ilo, 4-metil-3-penten-1-ilo, 4-metil-3-penten-2-ilo, 4-metil-3-penten-3-ilo, 4-metil-4-penten-1-ilo y 4-metil-4-penten-2-ilo.
- 20 El término "alquilo C₁", como se usa en el presente documento, significa metilo.
El término "alquilo C₂", como se usa en el presente documento, significa etilo.
- El término "alquilo C₃", como se usa en el presente documento, significa prop-1-ilo y prop-2-il (isopropilo).
- 25 El término "alquilo C₄", como se usa en el presente documento, significa but-1-ilo, but-2-ilo, 2-metilprop-1-ilo y 2-metilprop-2-il (*terc*-butilo).
- El término "alquilo C₅", como se usa en el presente documento, significa 2,2-dimetilprop-1-il (neo-pentilo), 2-metilbut-1-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 3-metilbut-1-ilo, 3-metilbut-2-ilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo y pent-3-ilo.
- 30 El término "alquilo C₆", como se usa en el presente documento, significa 2,2-dimetilbut-1-ilo, 2,3-dimetilbut-1-ilo, 2,3-dimetilbut-2-ilo, 3,3-dimetilbut-1-ilo, 3,3-dimetilbut-2-ilo, 2-etilbut-1-ilo, hex-1-ilo, hex-2-ilo, hex-3-ilo, 2-metilpent-1-ilo, 2-metilpent-2-ilo, 2-metilpent-3-ilo, 3-metilpent-1-ilo, 3-metilpent-2-ilo, 3-metilpent-3-ilo, 4-metilpent-1-ilo y 4-metilpent-2-ilo.
- 35 El término "alquinilo C₂", como se usa en el presente documento, significa etinilo (acetilenilo).
- El término "alquinilo C₃", como se usa en el presente documento, significa 1-propin-1-ilo y 2-propin-1-il (propargilo).
- 40 El término "alquinilo C₄", como se usa en el presente documento, significa 1-butin-1-ilo, 1,3-butadiin-1-ilo, 2-butin-1-ilo, 3-butin-1-ilo y 3-butin-2-ilo.
- El término "alquinilo C₅", como se usa en el presente documento, significa 2-metil-3-butin-1-ilo, 2-metil-3-butin-2-ilo, 3-metil-1-butin-1-ilo, 1,3-pentadiin-1-ilo, 1,4-pentadiin-1-ilo, 1,4-pentadiin-3-ilo, 2,4-pentadiin-1-ilo, 1-pentin-1-ilo, 1-pentin-3-ilo, 2-pentin-1-ilo, 3-pentin-1-ilo, 3-pentin-2-ilo, 4-pentin-1-ilo y 4-pentin-2-ilo.
- 45 El término "alquinilo C₆", como se usa en el presente documento, significa 2,2-dimetil-3-butin-1-ilo, 3,3-dimetil-1-butin-1-ilo, 2-etil-3-butin-1-ilo, 2-etinil-3-butin-1-ilo, 1-hexin-1-ilo, 1-hexin-3-ilo, 1,3-hexadiin-1-ilo, 1,3,5-hexatriin-1-ilo, 1,4-hexadiin-1-ilo, 1,4-hexadiin-3-ilo, 1,5-hexadiin-1-ilo, 1,5-hexadiin-3-ilo, 2-hexin-1-ilo, 2,5-hexadiin-1-ilo, 3-hexin-1-ilo, 3-hexin-2-ilo, 3,5-hexadiin-2-ilo, 4-hexin-1-ilo, 4-hexin-3-ilo, 5-hexin-1-ilo, 5-hexin-2-ilo, 5-hexin-3-ilo, 2-metil-3-pentin-1-ilo, 2-metil-3-pentin-2-ilo, 2-metil-4-pentin-1-ilo, 2-metil-4-pentin-2-ilo, 2-metil-4-pentin-3-ilo, 3-metil-1-pentin-1-ilo, 3-metil-4-pentin-1-ilo, 3-metil-4-pentin-2-ilo, 3-metil-1,4-pentadiin-1-ilo, 3-metil-1,4-pentadiin-3-ilo, 3-metil-4-pentin-1-ilo, 3-metil-4-pentin-3-ilo, 4-metil-1-pentin-1-ilo y 4-metil-2-pentin-1-ilo.
- 50 El término "alquinilo C₆", como se usa en el presente documento, significa 2,2-dimetil-3-butin-1-ilo, 3,3-dimetil-1-butin-1-ilo, 2-etil-3-butin-1-ilo, 2-etinil-3-butin-1-ilo, 1-hexin-1-ilo, 1-hexin-3-ilo, 1,3-hexadiin-1-ilo, 1,3,5-hexatriin-1-ilo, 1,4-hexadiin-1-ilo, 1,4-hexadiin-3-ilo, 1,5-hexadiin-1-ilo, 1,5-hexadiin-3-ilo, 2-hexin-1-ilo, 2,5-hexadiin-1-ilo, 3-hexin-1-ilo, 3-hexin-2-ilo, 3,5-hexadiin-2-ilo, 4-hexin-1-ilo, 4-hexin-3-ilo, 5-hexin-1-ilo, 5-hexin-2-ilo, 5-hexin-3-ilo, 2-metil-3-pentin-1-ilo, 2-metil-3-pentin-2-ilo, 2-metil-4-pentin-1-ilo, 2-metil-4-pentin-2-ilo, 2-metil-4-pentin-3-ilo, 3-metil-1-pentin-1-ilo, 3-metil-4-pentin-1-ilo, 3-metil-4-pentin-2-ilo, 3-metil-1,4-pentadiin-1-ilo, 3-metil-1,4-pentadiin-3-ilo, 3-metil-4-pentin-1-ilo, 3-metil-4-pentin-3-ilo, 4-metil-1-pentin-1-ilo y 4-metil-2-pentin-1-ilo.
- 55 El término "cicloalcano C₄", como se usa en el presente documento, significa ciclobutano.
- El término "cicloalcano C₅", como se usa en el presente documento, significa ciclopentano.
- El término "cicloalcano C₆", como se usa en el presente documento, significa ciclohexano.
- 60 El término "cicloalqueno C₄", como se usa en el presente documento, significa ciclobuteno y 1,3-ciclobutadieno.
- El término "cicloalqueno C₅", como se usa en el presente documento, significa ciclopenteno y 1,3-ciclopentadieno.
- 65 El término "cicloalqueno C₆", como se usa en el presente documento, significa ciclohexeno, 1,3-ciclohexadieno y 1,4-ciclohexadieno.

El término "cicloalqueno C₃", como se usa en el presente documento, significa cicloprop-1-en-1-ilo y cicloprop-2-en-1-ilo.

El término "cicloalqueno C₄", como se usa en el presente documento, significa ciclobut-1-en-1-ilo y ciclobut-2-en-1-ilo.

El término "cicloalqueno C₅", como se usa en el presente documento, significa ciclopent-1-en-1-ilo, ciclopent-2-en-1-ilo, ciclopent-3-en-1-ilo y ciclopenta-1,3-dien-1-ilo.

El término "cicloalqueno C₆", como se usa en el presente documento, significa ciclohex-1-en-1-ilo, ciclohex-2-en-1-ilo, ciclohex-3-en-1-ilo, ciclohexa-1,3-dien-1-ilo, ciclohexa-1,4-dien-1-ilo, ciclohexa-1,5-dien-1-ilo, ciclohexa-2,4-dien-1-ilo y ciclohexa-2,5-dien-1-ilo.

El término "cicloalquilo C₃", como se usa en el presente documento, significa cicloprop-1-ilo.

El término "cicloalquilo C₄", como se usa en el presente documento, significa ciclobut-1-ilo.

El término "cicloalquilo C₅", como se usa en el presente documento, significa ciclopent-1-ilo.

El término "cicloalquilo C₆", como se usa en el presente documento, significa ciclohex-1-ilo.

Los compuestos de esta invención pueden contener átomos de carbono sustituidos asimétricamente en la configuración R o S, donde los términos "R" y "S" son como se han definido en Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Los compuestos que tienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente con cantidades iguales de configuraciones R y S son racémicas en estos átomos. Los átomos que tienen exceso de una configuración sobre la otra, se les asigna la configuración en exceso, preferentemente un exceso de aproximadamente 85 %-90 %, más preferentemente un exceso de aproximadamente 95 %-99 %, y aún más preferentemente un exceso mayor de aproximadamente 99 %. Por consiguiente, esta invención pretende abarcar mezclas racémicas diaestereoisómeros relativos y absolutos de los compuestos de los mismos.

Los compuestos de esta invención también pueden contener dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-nitrógeno en la configuración Z o E, en el que el término "Z" representa los dos sustituyentes más grandes en la misma cara de un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno y el término "E" representa los dos sustituyentes más grandes en la cara opuesta de un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno. Los compuestos de esta invención también pueden existir como una mezcla de isómeros "Z" y "E".

Los compuestos de esta invención también pueden existir en forma de tautómeros o mezclas en equilibrio de los mismos donde un protón de un compuesto cambia de un átomo a otro. Los ejemplos de tautómeros incluyen, pero sin limitación, ceto-enol, fenol-ceto, oxima-nitroso, nitro-aci, imina-enamina y similares.

Los compuestos de esta invención que contienen restos NH, C(O)OH, OH o SH pueden tener unidos a los mismos restos formadores de profármacos. Los restos que forman profármacos se retiran por procesos metabólicos y liberan los compuestos que tienen los NH, C(O)OH, OH o SH liberados *in vivo*. Los profármacos son útiles para ajustar tales propiedades farmacocinéticas de los compuestos como solubilidad y/o hidrofobicidad, absorción en el tracto gastrointestinal, biodisponibilidad, penetración en los tejidos y velocidad de eliminación.

Los metabolitos de los compuestos de esta invención producidos mediante procesos metabólicos *in vitro* o *in vivo*, también pueden tener utilidad para tratamiento de las enfermedades asociadas con la sobreexposición o desregulación de una quinasa.

Determinados compuestos precursores que pueden metabolizarse *in vitro* o *in vivo* para formar compuestos de esta invención también pueden tener utilidad para tratar enfermedades asociadas con la sobreexposición o desregulación de una quinasa.

Los compuestos de esta invención pueden existir como sales de adición de ácidos, sales de adición de bases o zwitteriones. Las sales de compuestos de esta invención se preparan durante su aislamiento o seguido a su purificación. Las sales de adición de ácido son las obtenidas a partir de la reacción de un compuesto de esta invención con un ácido. Por consiguiente, se pretenden abarcar por esta invención las sales de los compuestos de esta invención que incluyen las sales acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, lactobionato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacético, trifluoroacético, para-toluenosulfonato y undecanoato. Las sales de adición de base de compuestos son las obtenidas a partir de la reacción de los compuestos de esta invención con el bicarbonato, carbonato, hidróxido o fosfato de cationes, tales como litio, sodio, potasio, calcio y magnesio.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía bucal, oftálmica, oral, osmótica, parenteral (intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, intravenosa, subcutánea), rectal, tópica, transdérmica, vaginal e intraarterial, así como por inyección intraarticular, infusión, y colocación en el cuerpo, tal como, por ejemplo, en la vasculatura.

Las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de la presente invención dependen del receptor del tratamiento, de la enfermedad tratada y de la gravedad de la misma, de la composición que lo comprende, del tiempo de administración, de la vía de administración, de la duración del tratamiento, de la fuerza, de la tasa de eliminación y de si se coadministra o no otro fármaco. La cantidad de un compuesto de la presente invención que se usa para hacer una composición para ser administrada de forma diaria a un mamífero en una dosis única o en dosis divididas es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de las dosis únicas contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse con o sin un excipiente. Los excipientes incluyen, pero sin limitación, encapsuladores y aditivos tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tamponadores, agentes de revestimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes disgregantes, emulsionantes, expansores, rellenos, agentes saborizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propulsores, agentes de liberación, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes de humectación, mezclas de los mismos y similares.

Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención para administrarse por vía oral incluyen, pero sin limitación, agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, crospovidona, diglicéridos, etanol, etil celulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, hidroxipropilmetilcelulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de maní, sales de fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetil celulosa de sodio, sales de fosfato de sodio, lauril sulfato de sodio, sorbitol de sodio, aceite de soja, ácidos esteáricos, estearil fumarato, sacarosa, tensioactivos, talco, tragacanto, alcohol tetrahidrofurfurilo, triglicéridos, agua, las mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención para administrarse por vía oftálmica u oral incluyen, pero sin limitación, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceite de germen, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua, las mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención para administrarse por vía osmótica incluyen, pero sin limitación, clorofluorohidrocarbonos, etanol, agua, las mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención para administrarse por vía parenteral incluyen, pero sin limitación, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de maní, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, U.S.P. o solución isotónica de cloruro de sodio, agua, las mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención para administrarse por vía rectal o vaginal incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao, polietilenglicol, cera, las mezclas de los mismos y similares.

También se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles como agentes quimioterapéuticos en combinación con actinomicinas, agentes alquilantes, antraciclinas, antifolatos, agentes antiestrógenos, antimetabolitos, antiandrógenos, agentes antimicrotúbulos, inhibidores de aromatasas, bleomicinas, inhibidores de adenosina trifosfato (ATP)asa de Ca^{2+} , análogos de citosina, deltoides/retinoides, inhibidores de dihidrofolato reductasa, inhibidores de topoisomerasa de ácido desoxirribonucleico (ADN), neurotoxinas dopaminérgicas, glucocorticoides, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, agentes inmunoterapéuticos, inhibidores de inosina monofosfato (IMP) deshidrogenasa, inhibidores de isoprenilación, agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante, inhibidores de la diana en mamíferos de la rapamicina (mTOR), inhibidores de la resistencia a múltiples fármacos (MDR), mitomicinas, terapias fotodinámicas, inhibidores del proteasoma, compuestos que contienen platino, radiación, inhibidores del receptor tirosina quinasa, inhibidores de ribonucleótido reductasa, miméticos de trombospondina, análogos de uracilo, alcaloides de vinca, y análogos de la vitamina D3 tales como, pero sin limitación, radiación y o un agente quimioterapéutico adicional o agentes quimioterapéuticos adicionales como N-Ac-Sar-Gly-Val-D-allole-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-NHCH₂CH₃ o una sal del mismo, actinomicina D, AG13736, 17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina, 9-aminocamptotecina, N-(4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil)-N'-(2-fluoro-5-metilfenil) urea o una sal de la misma, N-(4-(4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-N'-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea o una sal de la misma, anastrozol, AP-23573, asparraginasas, azacitidina, bevacizumab, bicalutamida, bleomicina a2, bleomicina b2, bortezamib, busulfán, campatecinas, carboplatino, carmustina (BCNU), CB1093, cetuximab, CHOP (C: Cytosan® (ciclofosfamida); H: Adriamycin® (hidroxidoxorrubicina); O: Vincristina (Oncovin®); P: prednisona), clorambucilo, CHIR258, cisplatino, CNF-101, CNF-1001, CP547632, crisnato, citarabina, ciclofosfamida, arabinósido de citosina, daunorrubicina, dacarbazina, dactinomicina, dasatinib, daunorrubicina, deferoxamina, demetoxihipocrelina A, depsipéptido, dexametasona, 17-dimetilaminoetilamino-17-

demetoxigeldanamicina, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, EB1089, epotilona D, epirubicina, 5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida (EICAR), erlotinib, etopósido, everolimus, 5-fluorouracilo (5-FU), floxuridina, fludarabina, flutamida, gefitinib, geldanamicina, gemcitabina, goserelina, N-(2-(4-hidroxianilino)-3-piridinil)-4-metoxibencenosulfonamida o una sal de la misma, hidroxiourea, idarrubicina, ifosfamida, imatinab, interferón-α, interferón-γ, IPI-504, irinotecán, KH 1060, lapatanib, leucovorina de calcio, LAQ824, acetato de leuprolida, letrozol, lomustina (CCNU), lovastatina, megestrol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, 1-metil-4-fenilpiridinium, MG132, mitomicina, mitoxantrona, MLN-518, MS-275, ácido micofenólico, mitomicina C, nitrosoureas, oprelvekina, oxaliplatino, paclitaxel, PD98059, peplomycin, fotosensibilizador Pc4, ftalocianina, pirarubicina, plicamicina, prednisona, procarbina, PTK787, PU24FC1, PU3, radicicol, raloxifeno, rapamicina, ratitrexed, retinoides tales como feuretinida, ribavirina, rituximab (Rituxin®), sorafenib, estaurosporina, esteroides tales como dexametasona y prednisona, ácido hidroxámico suberoylanilida, sunitinib, tamoxifeno, taxol, temozolamida, temsirolimus, teniposida, taspargina, tioguanina, trombospondina-1, tiazofurina, topotecano, trapoxina, trastuzumab, treosulfano, trichostatina A, trimetrexato, trofosfamida, factor de necrosis tumoral, ácido valproico, VER49009, verapamilo, vertoporfina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina vitamina D3, VX-680, zactima, ZK-EPO, zorrubicina o combinaciones de los mismos.

Para determinar la unión de los compuestos de la presente invención con una proteína quinasa representativa, proteína tirosina quinasa, se usó el siguiente ensayo:

Se usaron ensayos de quinasa *in vitro* de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) para detectar y medir la inhibición de la actividad quinasa. Los ensayos HTRF se realizaron como se describe en Mathis, G., HTRF(R) Technology. J Biomol. Screen, 1999. 4(6): páginas 309-314). El protocolo se adaptó para determinar la actividad con respecto a una proteína tirosina quinasa específica (PTK). Se describe a continuación un protocolo preferente para realizar los experimentos de HTRF. La adaptación de estos protocolos para determinar la actividad de un compuesto para otras quinasas está dentro de las habilidades del practicante experto.

En un experimento representativo, se mezclaron 10 µl de KDR, preparados como se describe en el presente documento, con 10 µl de inhibidor (varias concentraciones, DMSO al 2% final) y 10 µl de ATP (concentración final 125 µM) en tampón de reacción (HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2 mM, BSA al 0,1% y DTT 1 mM, en un volumen final de 40 µl). La reacción se inició por la adición del péptido Bio-fgr (Genemed Biotechnologies, Inc., San Francisco, CA) (concentración final 0,5 µM) en una placa negra de 96 pocillos (Packard). Después de 45 minutos de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detuvo por la adición de 60 µl de tampón de detención/revelado para suministrar EDTA 30 mM, estreptavidina-APC (Prozyme) 1 µg/ml, Acm anti-fosfotirosina PT66-K marcado con Criptato de Europio 50 ng/ml, HEPES 30 mM, pH 7,5, KF 120 mM, Tween-20 al 0.005%, BSA al 0,05%). La reacción detenida permaneció a temperatura ambiente durante 1 hora y después se leyó en un detector de fluorescencia resuelta en el tiempo (Envision, Perkin Elmer) a 615 nm y 665 nm, simultáneamente. En el cálculo de las Cl₅₀ se usó la proporción entre la señal de 615 nm y 665 nm. Los valores K_i se calcularon como se describe en Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099-3108.

La secuencia codificante para el dominio intracelular de KDR de ser humano (aa 789-1354) se generó a través de PCR usando ADNc aislados de células HUVEC. Una secuencia de poliHis6 también se introdujo en el extremo N-terminal de esta proteína. Este fragmento se clonó en el vector de transfección pVL1393 en el sitio Xba 1 y Not 1. Se generó un baculovirus (BV) recombinante a través de cotransfección usando el reactivo BaculoGold Transfection (PharMingen). El BV recombinante se purificó por placa y se verificó a través de análisis de Western. Para la producción de proteína, se hicieron crecer células SF-9 en medio SF-900-II a 2x10⁶/ml, y se infectaron a 0,5 unidades formadoras de placa por célula (MOI). Las células se recogieron a las 48 horas posinfección.

Se produjo la lisis de las células SF-9 que expresaban (His)₆KDR(aa789-1354) mediante la adición de 50 ml de tampón de lisis Tritón X-100 (Tris 20 mM, pH 8,0, NaCl 137 mM, glicerol al 10%, Tritón X-100 al 1%, PMSF 1mM, aprotinina 10 µg/ml, leupeptina 1 µg/ml) al sedimento celular de 1 l de cultivo celular. Se centrifugó el lisado a 19.000 rpm en un rotor SS-34 de Sorval durante 30 min a 4°C. El lisado celular se aplicó en una columna quelante de sefarsa NiCl₂ de 5 ml equilibrada con HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 0,3 M. Se eluyó KDR usando el mismo tampón conteniendo imidazol 0,25 M. Se analizaron las fracciones de la columna usando SDS-PAGE y un ensayo de ELISA (abajo) que mide la actividad quinasa. La KDR purificada se intercambió en tampón HEPES 25 mM, pH 7,5, NaCl 25 mM, DTT 5 mM y se conservó a -80°C. Los resultados se muestran en las TABLAS 1 y 2.

TABLA 1

inhibición KDR (nM)					
5,73 nM	5,73 nM,	6,46 nM	25,9 nM	37,6nM	40,4 nM
42,1 nM	42,3 nM	47,6 nM	51,7 nM	61,3 nM	76 nM
90,3 nM	92,7 nM	104 nM	105 nM	108 nM	116 nM
118 nM	138 nM	141 nM	145 nM	146 nM	155 nM
164 nM	187 nM	191 nM	227 nM	271 nM	287 nM
299 nM	303 nM	323 nM	332 nM	342 nM	354 nM
384 nM	393 nM	438 nM	489 nM	503 nM	506 nM

ES 2 545 907 T3

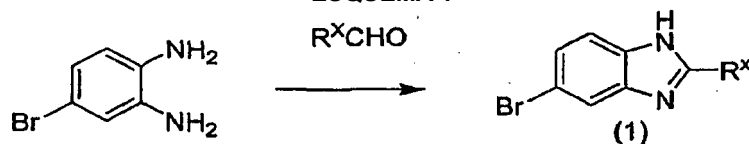
inhibición KDR (nM)					
546 nM	551 nM	569 nM	894 nM	937 nM	938 nM
1060 nM	1130 nM	1210 nM	1540 nM	1570 nM	1870 nM
3540 nM					

TABLA 2

inhibición KDR (μM)				
0,00174	0,00207	0,00274	0,00293	0,00311
0,00319	0,00431	0,00445	0,00452	0,00463
0,00476	0,00625	0,00665	0,00691	0,00695
0,00718	0,00725	0,00737	0,00743	0,00806
0,00815	0,00821	0,00833	0,00905	0,0095
0,0095	0,00986	0,00988	0,0103	0,0103
0,0105	0,0115	0,0122	0,0124	0,0126
0,0127	0,0128	0,013	0,013	0,0146
0,0146	0,0149	0,0149	0,0152	0,0154
0,0155	0,0158	0,0159	0,0163	0,0165
0,0168	0,017	0,0178	0,0179	0,0181
0,0181	0,0182	0,0182	0,0193	0,0193
0,0194	0,0197	0,021	0,021	0,0217
0,0225	0,0229	0,0233	0,0238	0,0241
0,0242	0,0247	0,025	0,0276	0,0277
0,0288	0,0289	0,0293	0,0311	0,0314
0,0317	0,0318	0,032	0,0322	0,0322
0,0349	0,0354	0,0362	0,0364	0,0365
0,0374	0,0395	0,0399	0,0399	0,04
0,0402	0,0411	0,0411	0,0413	0,0415
0,0429	0,0429	0,043	0,0436	0,0467
0,0488	0,051	0,053	0,0536	0,0538
0,0555	0,0607	0,0662	0,0705	0,0711
0,0712	0,0763	0,0821	0,0824	0,0861
0,0863	0,0879	0,0899	0,0917	0,0926
0,0928	0,0932	0,0941	0,0954	0,096
0,096	0,0967	0,0977	0,0997	0,101
0,105	0,108	0,109	0,113	0,117
0,118	0,123	0,127	0,132	0,134
0,134	0,136	0,137	0,141	0,143
0,149	0,149	0,152	0,153	0,156
0,159	0,167	0,171	0,176	0,181
0,183	0,183	0,19	0,191	0,194
0,202	0,206	0,208	0,209	0,213
0,22	0,222	0,225	0,228	0,229
0,232	0,233	0,245	0,246	0,248
0,251	0,254	0,257	0,261	0,268
0,271	0,272	0,278	0,281	0,289
0,293	0,294	0,305	0,31	0,311
0,312	0,316	0,331	0,332	0,336
0,337	0,339	0,341	0,344	0,349
0,359	0,361	0,382	0,394	0,403
0,406	0,409	0,42	0,429	0,451
0,457	0,462	0,469	0,472	0,477
0,48	0,491	0,494	0,496	0,509
0,516	0,517	0,521	0,522	0,537
0,553	0,557	0,558	0,576	0,579
0,585	0,608	0,617	0,619	0,64
0,64	0,662	0,683	0,7	0,71
0,895	0,926	1,03	1,06	1,1
1,13	1,22	1,3	1,36	1,36
1,76	1,77	1,82	1,87	1,87
1,87	1,87	1,87	1,87	1,87
1,87	1,87	1,87	1,87	1,87
1,87	1,87	1,87	1,87	1,87
1,87	1,87	1,87	1,87	1,87

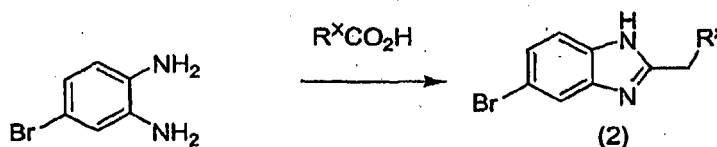
inhibición KDR (μM)				
1,87	1,87	1,87	1,87	1,87
1,87	1,87	1,87	1,87	1,87
1,87	1,87	1,87	1,87	0,0111
0,0466	0,0194	0,75	0,192	

ESQUEMA 1



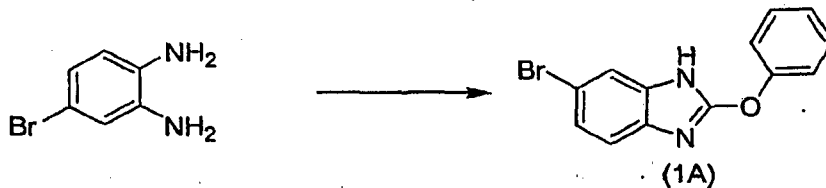
5 Puede convertirse 4-bromo-benceno-1,2-diamina en compuestos que tienen Fórmula 1 haciendo reaccionar el anterior, $\text{R}^{\text{X}}\text{-CHO}$, oxona, y una base. Las bases incluyen carbonato potásico y similares. La reacción se realiza normalmente en DMF/agua a temperatura ambiente.

ESQUEMA 2



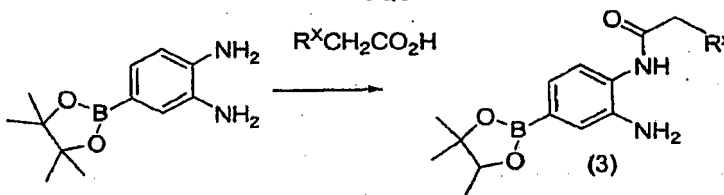
10 Puede convertirse 4-bromo-benceno-1,2-diamina en compuestos que tienen Fórmula 2 haciendo reaccionar el anterior, $\text{R}^{\text{X}}\text{CO}_2\text{H}$, y un ácido acuoso. Los ácidos HCl y similares. La reacción se realiza normalmente a reflujo.

ESQUEMA 3



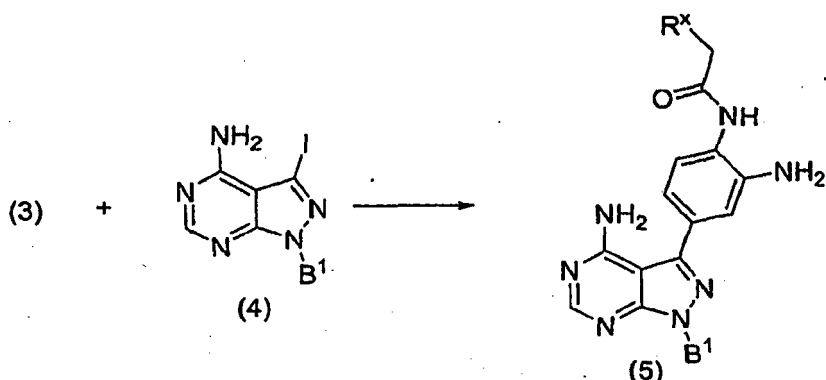
15 Puede convertirse 4-bromo-benceno-1,2-diamina en 6-bromo-2-fenoxi-1H-benzimidazol haciendo reaccionar el anterior, 1,1-dicloro-1,1-difenoximatano y una base. Las bases incluyen carbonato sódico y similares. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tales como acetato de etilo a temperatura ambiente. El compuesto de Fórmula 1A es otro ejemplo de un compuesto precursor que puede usarse para producir A¹.

ESQUEMA 4



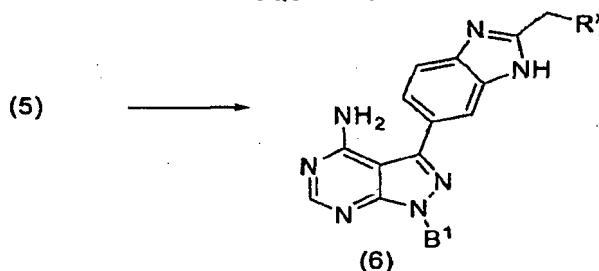
20 Puede convertirse 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benceno-1,2-diamina (Ejemplo 280A) en compuestos que tienen Fórmula 3 haciendo reaccionar el anterior, $\text{R}^{\text{X}}\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, y un agente de acoplamiento. Los agentes de acoplamiento incluyen 1,1'-carbonildiimidazol y similares. La reacción se realiza normalmente a 50 °C en disolventes, tal como THF y similares.

ESQUEMA 5



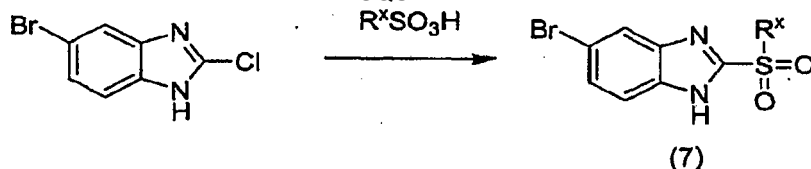
Pueden convertirse compuestos de Fórmula 3 en compuestos de Fórmula 5 haciendo reaccionar los anteriores con compuestos de Fórmula 4 (preparados como se describe en el documento WO 2005/074603 y A. F. Burchat *et al.* Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690), una base y un catalizador. Las bases incluyen carbonato sódico y similares. Los catalizadores incluyen aducto de diclorometano y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y similares. La reacción se realiza normalmente en mezcla de DME y agua y similares a aproximadamente 130 °C en un reactor de microondas.

ESQUEMA 6



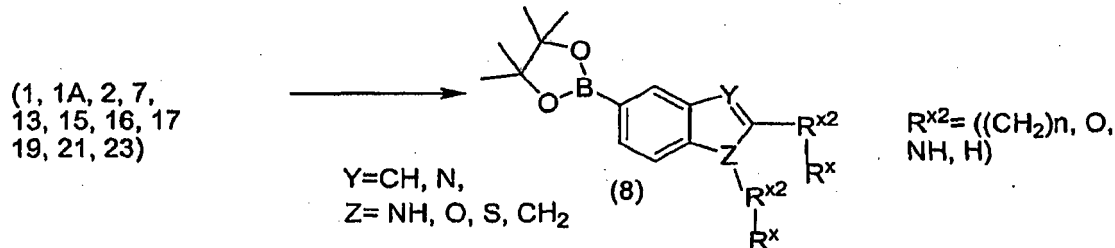
Pueden convertirse compuestos de Fórmula 5 en compuestos de Fórmula 6 haciendo reaccionar los anteriores y ácido acético. La reacción se realiza normalmente a aproximadamente 100 °C.

ESQUEMA 7



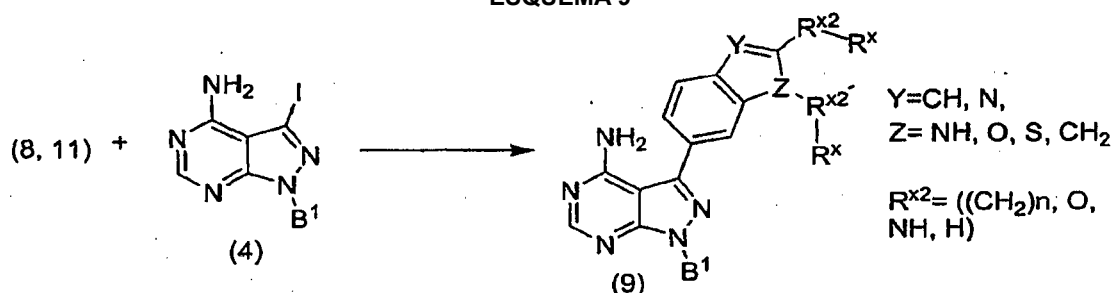
Puede convertirse 5-bromo-2-cloro-1H-benzimidazol (Ejemplo 133A) en compuestos de Fórmula 7 haciendo reaccionar el anterior y RˣSO₃H. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como DMF en un reactor de microondas a aproximadamente 170 °C.

ESQUEMA 8



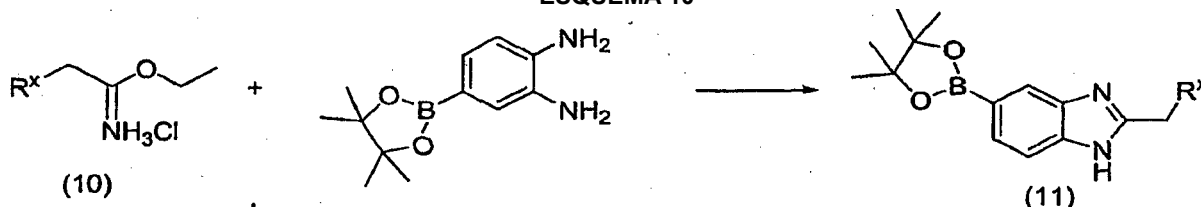
Pueden convertirse compuestos de Fórmula 1, 1A, 2, 7, 13, 15, 17, 19, 21 y 23 en compuestos de Fórmula 8 haciendo reaccionar uno de los anteriores con bis(pinacolato)diboro, acetato potásico y un catalizador. Los catalizadores incluyen aducto de diclorometano y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y similares. Los disolventes incluyen DMF y similares. La reacción se realiza normalmente a aproximadamente 100 °C.

ESQUEMA 9



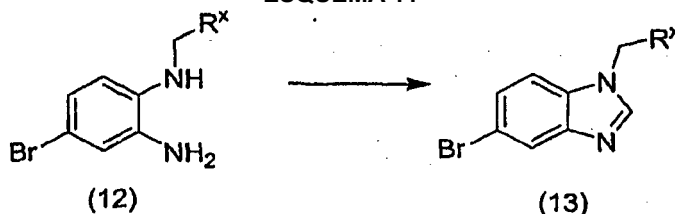
Pueden convertirse compuestos de Fórmula 8 y Fórmula 11 en compuestos de Fórmula 9 haciendo reaccionar uno de los anteriores con compuestos de Fórmula 4, una base y un catalizador. Las bases incluyen carbonato sódico y similares. Los catalizadores incluyen diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) y similares. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tales como DME, DMF, agua o mezclas de los mismos en un reactor de microondas a aproximadamente 130 °C.

ESQUEMA 10



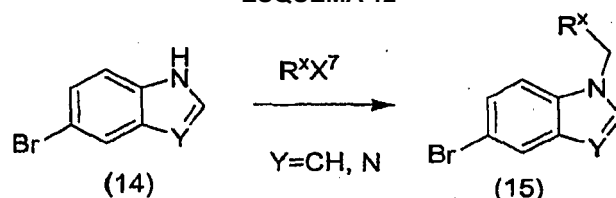
Pueden convertirse compuestos de Fórmula 10 (preparados como se describe en el Ejemplo 188B) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benceno-1,2-diamina (Ejemplo 280A) en compuestos de Fórmula 11. La reacción se realiza normalmente a temperatura ambiente en disolventes, tal como metanol y similares.

ESQUEMA 11



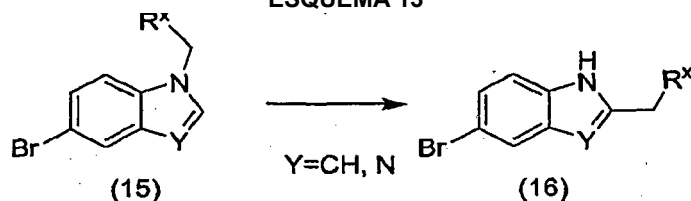
Pueden convertirse compuestos de Fórmula 12 (preparados como se describen en el Ejemplo 185C) en compuestos de Fórmula 13 haciendo reaccionar los anteriores, trietilorthoformiato y un ácido. Los ácidos incluyen ácido trifluoroacético y similares. La reacción se realiza normalmente a temperatura ambiente en disolventes, tal como cloruro de metileno y similares.

ESQUEMA 12



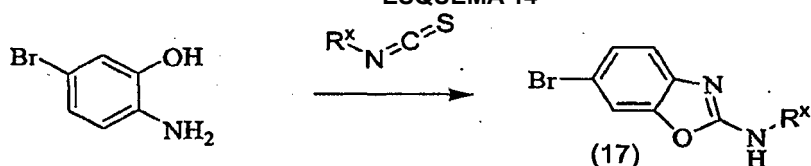
Pueden convertirse compuestos de Fórmula 14 en compuestos de Fórmula 15 haciendo reaccionar el anterior, R^xX^7 (donde X^7 es un haluro) y una base. Las bases incluyen hidruro sódico y similares. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como DMF y similares entre 0 °C y temperatura ambiente.

ESQUEMA 13



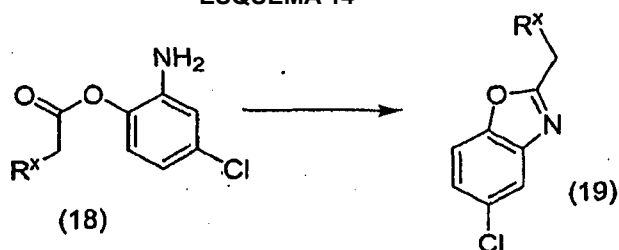
Pueden convertirse compuestos de Fórmula 15 en compuestos de Fórmula 16 haciendo reaccionar los anteriores con un ácido. Los ácidos incluyen ácido polifosfórico y similares. La reacción se realiza normalmente a aproximadamente 90-100 °C.

ESQUEMA 14



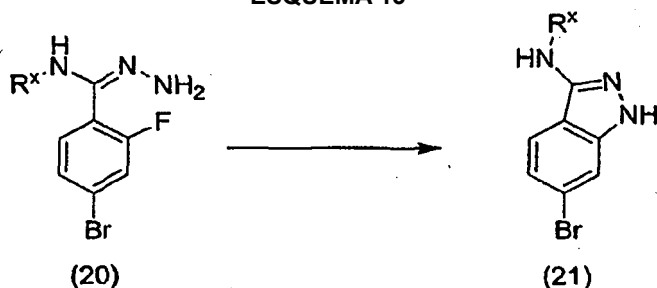
Puede convertirse 2-amino-5-bromofenol (preparado como se describe en el Ejemplo 58B) en compuestos de Fórmula 17 haciendo reaccionar el anterior, R^xNCS , sulfato de cobre y una base. Las bases incluyen trietilamina y similares. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como THF y similares con gel de sílice a temperatura ambiente.

ESQUEMA 14



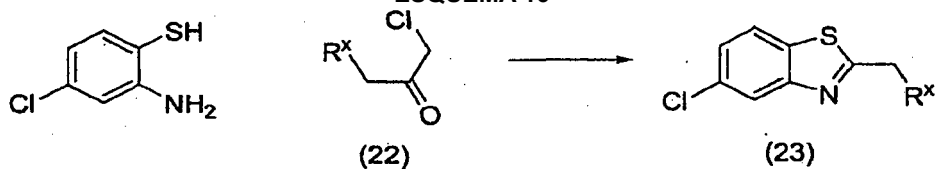
Pueden convertirse compuestos de Fórmula 18 (preparados como se describen en el Ejemplo 57A) en compuestos de Fórmula 19 haciendo reaccionar los anteriores, dietilazodicarboxilato y trifenoil fosfina. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como THF a temperatura ambiente.

ESQUEMA 15



Pueden convertirse compuestos de Fórmula 20 (preparados como se describen en el Ejemplo 76B) en compuestos de Fórmula 21 haciendo reaccionar los anteriores y una base en un reactor de microondas. Las bases incluyen trietilamina y similares. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como acetonitrilo a aproximadamente 170 °C.

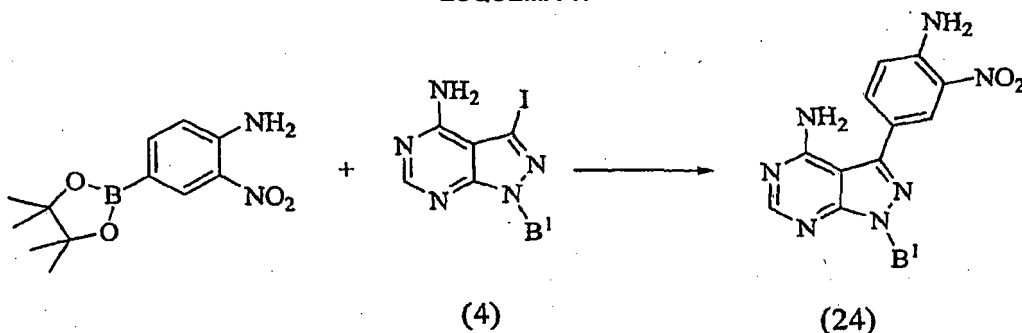
ESQUEMA 16



Pueden convertirse compuestos de Fórmula 22 en compuestos de Fórmula 23 haciendo reaccionar los anteriores con 4-cloro-2-aminobencenotiol. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como benceno a aproximadamente 80 °C.

5

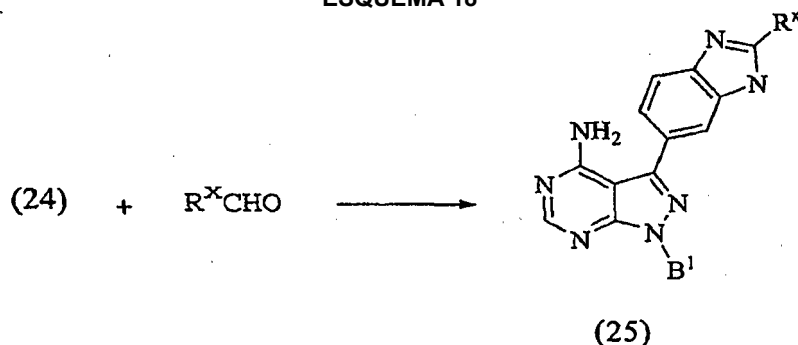
ESQUEMA 17



Puede convertirse 2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina en compuestos que tienen Fórmula 24 haciendo reaccionar el anterior, compuestos que tienen Fórmula 4, (Ph₃P)₂PdCl₂PdCl₂ y una base. Las bases incluyen carbonato sódico y similares. La reacción se realiza normalmente en DME/Agua a aproximadamente 80 °C.

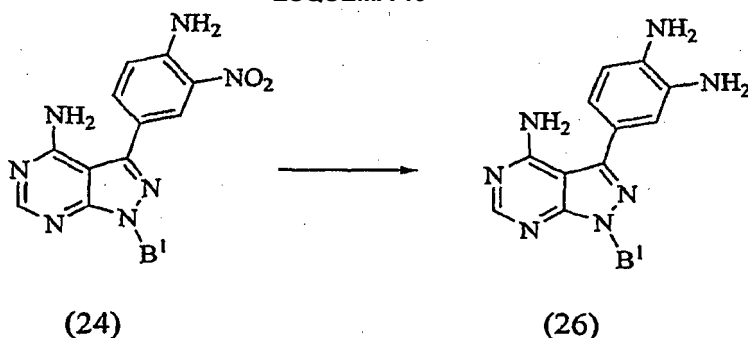
10

ESQUEMA 18



15 Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 24 en compuestos que tienen Fórmula 25 haciendo reaccionar los anteriores, R^XCHO y Na₂S₂O₄. La reacción se realiza normalmente en metanol, etanol o mezclas de los mismos a aproximadamente 130 °C.

ESQUEMA 19



20

Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 24 en compuestos que tienen Fórmula 26 haciendo reaccionar los anteriores, hidrógeno y un catalizador. Los catalizadores incluyen paladio sobre carbono, níquel Raney y similares. La reacción se realiza normalmente en metanol, etanol, *terc*-butanol, THF, acetato de etilo o mezclas de los mismos a aproximadamente 40 °C a aproximadamente 100 °C.

25

Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 26 en compuestos que tienen Fórmula 25 haciendo reaccionar los anteriores y CH₃CH₂OC(NH)R^X-HCl. La reacción se realiza normalmente en metanol, etanol, *terc*-butanol o mezclas de los mismos a aproximadamente 25 °C.

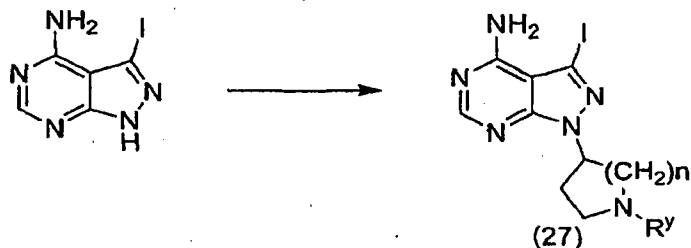
30

Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 26 en compuestos que tienen Fórmula 25 haciendo reaccionar los anteriores y compuestos que tienen formula (CH₃CH₂O)₃CR^X. La reacción se realiza normalmente en metanol,

etanol, *tert*-butanol o mezclas de los mismos a aproximadamente 80 °C.

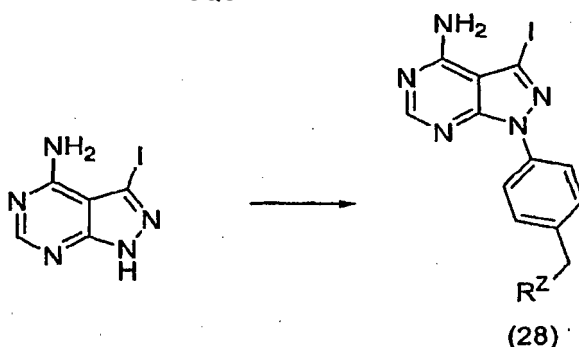
Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 26 en compuestos que tienen Fórmula 25 haciendo reaccionar los anteriores y R^xNCS y haciendo reaccionar el producto del mismo y un agente de acoplamiento. Los agentes de acoplamiento incluyen DCC, EDCI y similares. Las reacciones normalmente se realizan continuamente en THF de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 50 °C para la primera etapa y a aproximadamente 50 °C para la segunda etapa.

ESQUEMA 20



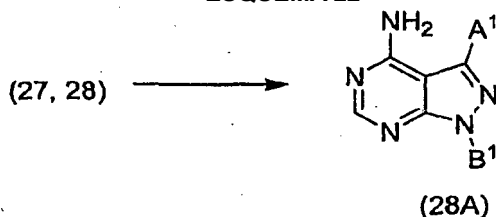
Puede convertirse 3-yodo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina (preparado como se describe en A. F. Burchat *et al.* Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690) en compuestos de Fórmula 27 haciendo reaccionar el anterior con un alcohol en condiciones de Mitsunobu seguido de una alquilación o aminación reductora.

ESQUEMA 21



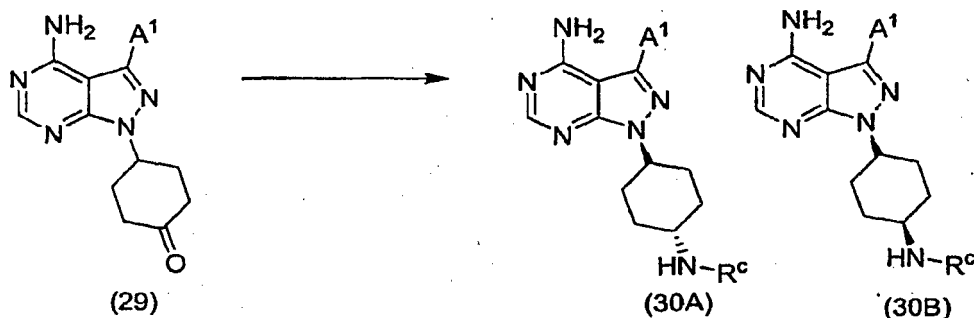
Puede convertirse 3-yodo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina (preparado como se describe en A. F. Burchat *et al.* Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690) en compuestos de Fórmula 28 haciendo reaccionar el anterior con 4-fluorobenzaldehído usando condiciones de alquilación convencionales, seguido de condiciones de aminación reductora convencionales usando una amina.

ESQUEMA 22



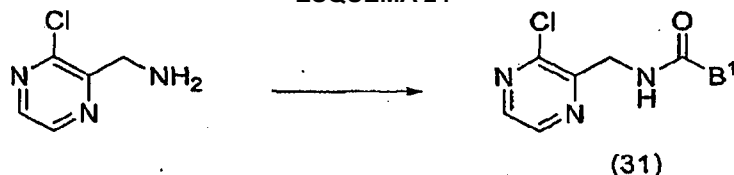
Pueden convertirse compuestos de Fórmula 27 y 28 en compuestos de Fórmula 28A mediante métodos típicos, tales como los descritos en Palladium Reagents And Catalysts: New Perspectives For The 21st Century, By J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004, 1-670.

ESQUEMA 23



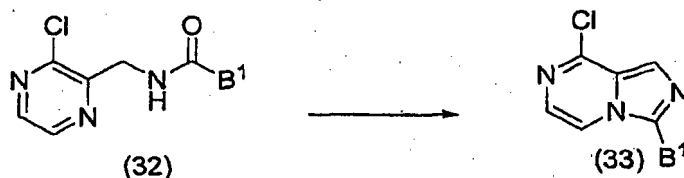
Pueden convertirse compuestos de Fórmula 29 (preparados como se describen en el Ejemplo 31B) en compuestos de Fórmula 30A y Fórmula 30B haciendo reaccionar los anteriores, R^cNH_2 y un agente reductor. Los agentes reductores incluyen cianoborohidruro sódico y similares. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como metanol y similares con unas gotas de ácido acético. La reacción se realiza normalmente a aproximadamente 70 °C.

ESQUEMA 24



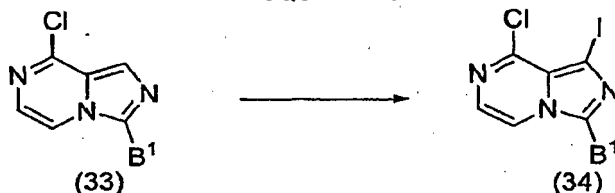
Puede convertirse (3-cloropirazin-2-il)metilamina (Ejemplo 283A) en compuestos que tienen Fórmula 31 haciendo reaccionar el anterior, B^1CO_2H , un catalizador y un agente de acoplamiento. Los catalizadores incluyen DMAP y similares. Los agentes de acoplamiento incluyen DCC, EDCI y similares. Las reacciones normalmente se realizan en disolventes, tales como DMF, diclorometano, DME y similares o mezclas de los mismos, en o aproximadamente temperatura ambiente.

ESQUEMA 25



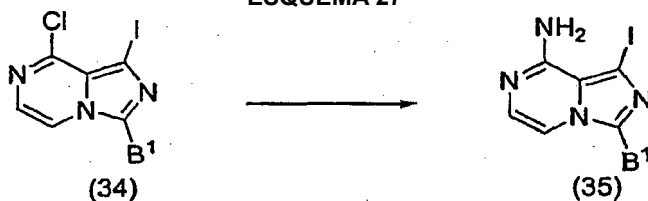
Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 32 en compuestos que tienen Fórmula 33 haciendo reaccionar los anteriores con $POCl_3$. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como acetonitrilo a aproximadamente 55 °C.

ESQUEMA 26



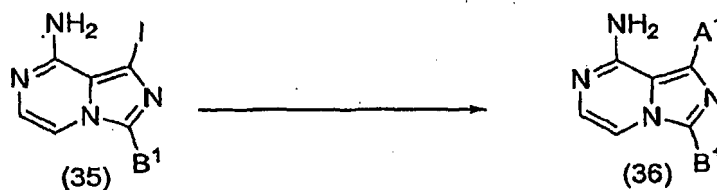
Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 33 en compuestos que tienen Fórmula 34 haciendo reaccionar los anteriores con N-yodosuccinimida. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tales como DMF a aproximadamente 25 °C.

ESQUEMA 27



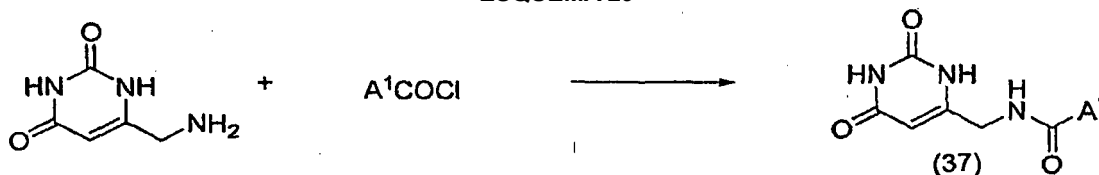
5 Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 34 en compuestos que tienen Fórmula 35 haciendo reaccionar los anteriores con amoníaco. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tales como isopropanol, dioxano y similares o mezclas de los mismos a aproximadamente 25 °C.

ESQUEMA 28



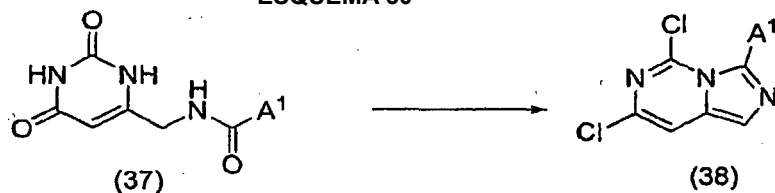
10 Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 35 en compuestos que tienen Fórmula 36 mediante métodos típicos, tales como los descritos en Palladium Reagents And Catalysts: New Perspectives For The 21st Century, By J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004, 1-670.

ESQUEMA 29



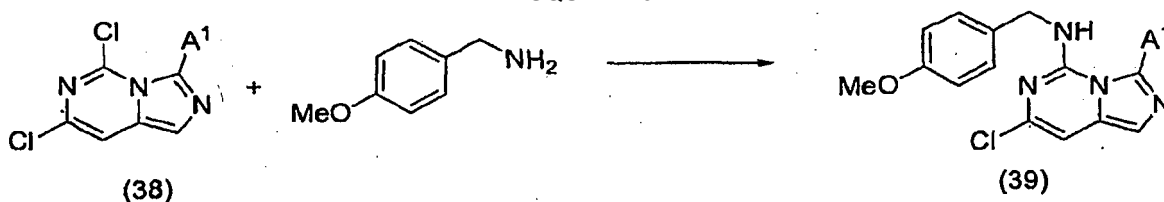
15 Puede convertirse el compuesto 6-(aminometil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona en compuestos que tienen Fórmula 37 haciendo reaccionar el anterior, A¹COCl y una base. Las bases incluyen trietilamina y similares. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como DMF a aproximadamente 50 °C.

ESQUEMA 30

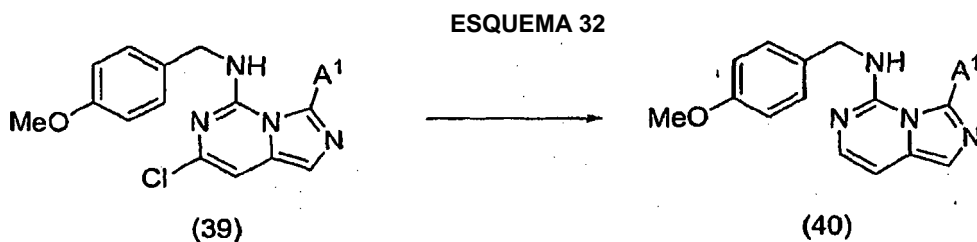


25 Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 37 en compuestos que tienen Fórmula 38 haciendo reaccionar los anteriores con POCl₃. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como tolueno y similares o mezclas de los mismos a aproximadamente 100 °C.

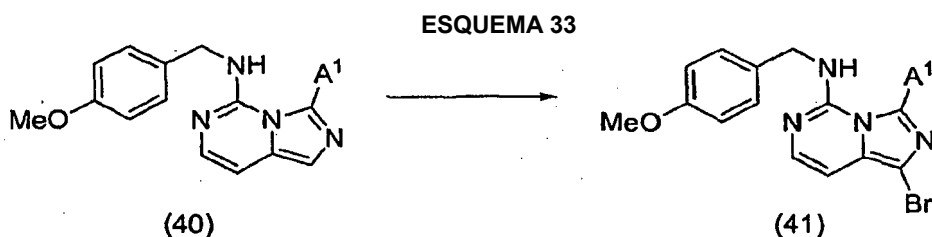
ESQUEMA 31



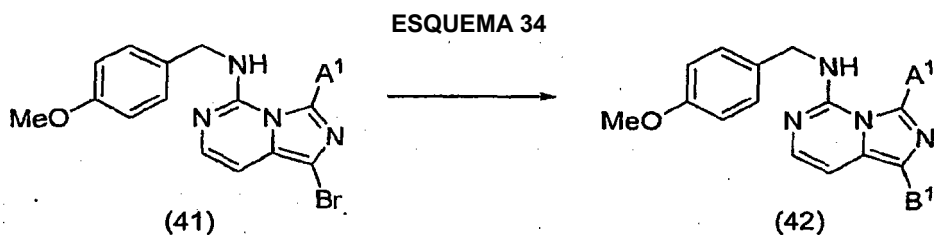
30 Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 38 en compuestos que tienen Fórmula 39 haciendo reaccionar los anteriores con 1-(4-metoxifenil)metanamina. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como dioxano y similares aproximadamente 80 °C.



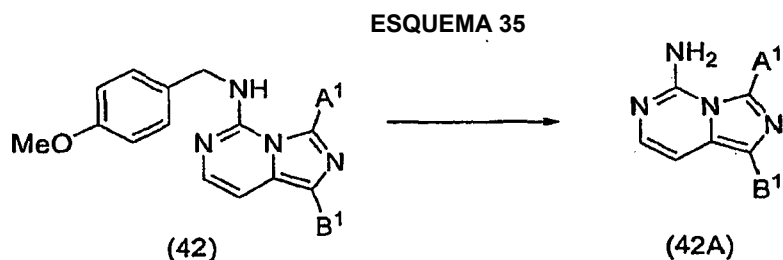
Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 39 en compuestos que tienen Fórmula 40 haciendo reaccionar los anteriores, hidrógeno y un catalizador. Los catalizadores incluyen paladio sobre carbono y similares. La reacción se realiza normalmente en metanol, etanol, *tert*-butanol, THF, acetato de etilo o mezclas de los mismos a aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C.



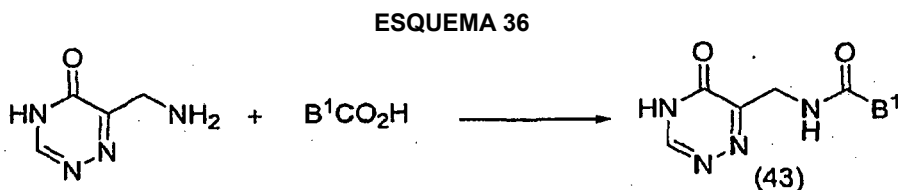
Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 40 en compuestos que tienen Fórmula 41 haciendo reaccionar los anteriores con *N*-bromosuccinimida. La reacción se realiza normalmente en disolventes tal como DMF y similares a aproximadamente 25 °C.



Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 41 en compuestos que tienen Fórmula 42 mediante métodos típicos, tales como los descritos en *Palladium Reagents And Catalysts: New Perspectives For The 21st Century*, By J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004, 1-670.



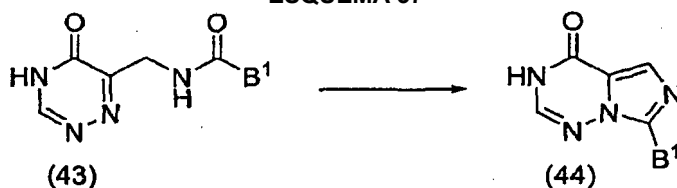
Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 42 en compuestos que tienen Fórmula 42A haciendo reaccionar los anteriores con ácido trifluoroacético. La reacción se realiza normalmente en un reactor de microondas en disolventes, tal como diclorometano y similar a aproximadamente 100 °C.



Puede convertirse el compuesto 6-(aminometil)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona en compuestos que tienen Fórmula 43 haciendo reaccionar el anterior, B¹CO₂H, un catalizador y un agente de acoplamiento. Los catalizadores incluyen DMAP y similares. Los agentes de acoplamiento incluyen DCC, EDCI y similares. Las reacciones normalmente se

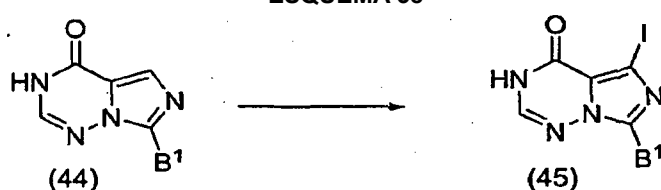
realizan en disolventes, tales como DMF, diclorometano, DME y similares o mezclas de los mismos, a o aproximadamente.

ESQUEMA 37



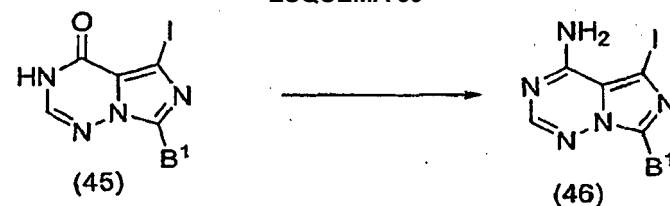
Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 43 en compuestos que tienen Fórmula 44 haciendo reaccionar los anteriores con POCl_3 . La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como acetonitrilo a aproximadamente 80 °C.

ESQUEMA 38



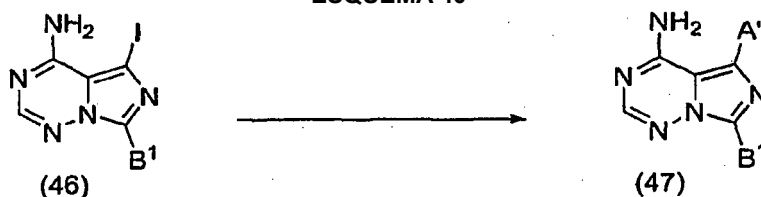
Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 44 en compuestos que tienen Fórmula 45 haciendo reaccionar los anteriores con N-yodosuccinimida. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como DMF a aproximadamente 25 °C.

ESQUEMA 39



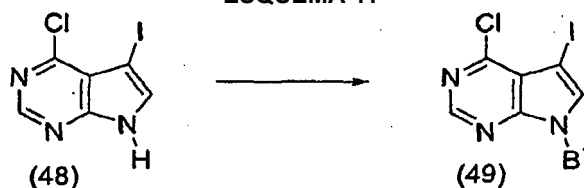
Pueden convertirse compuestos de Fórmula 45 en compuestos de Fórmula 46 haciendo reaccionar los anteriores con POCl_3 , 1,2,4-triazol y piridina, seguido de amoníaco. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como isopropanol y similares.

ESQUEMA 40



Pueden convertirse compuestos de Fórmula 46 en compuestos de Fórmula 47 mediante métodos típicos, tales como los descritos en Palladium Reagents And Catalysts: New Perspectives For The 21st Century, By J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004, 1-670.

ESQUEMA 41

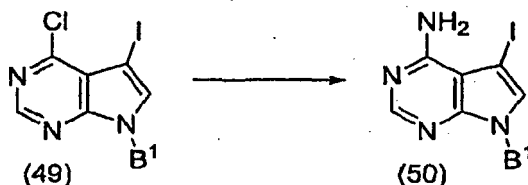


Pueden convertirse compuestos de Fórmula 48 (J. Med. Chem. 1990, 33, 1984) en compuestos de Fórmula 49 haciendo reaccionar los anteriores con B^1X^7 (donde X^7 es un haluro), una base y un catalizador de transferencia de

fase. Las bases incluyen carbonato potásico y similares. Los catalizadores de transferencia de fase incluyen 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (18-corona-6) y similares. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como DMF a 25 °C o más

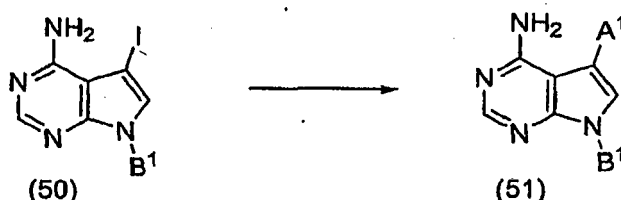
- 5 Pueden convertirse compuestos de Fórmula 48 (J. Med. Chem. 1990, 33, 1984) en compuestos de Fórmula 49 haciendo reaccionar los anteriores con B¹OH, DIAD y PPh₃. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como THF a 25 °C o más.

ESQUEMA 42



Pueden convertirse compuestos de Fórmula 49 en compuestos de Fórmula 50 haciendo reaccionar los anteriores con amoníaco. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tales como isopropanol, dioxano y similares o mezclas de los mismos a aproximadamente 25 °C.

ESQUEMA 43



Pueden convertirse compuestos de Fórmula 50 en compuestos de Fórmula 51 mediante métodos típicos, tales como los descritos en Palladium Reagents And Catalysts: New Perspectives For The 21st Century, By J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004, 1-670.

También se establecieron ensayos de quinasa *in vitro* de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) para medir la inhibición de la actividad quinasa. Los ensayos de HTRF se realizaron conforme a protocolos conocidos (Technology. J. Biomol. Screen, 1999, 4(6): páginas 309-314).

El protocolo se adaptó para determinar la actividad con relación a una PTK específica. Por ejemplo, se proporciona más abajo un protocolo preferente para realizar los experimentos de HTRF. La adaptación de estos protocolos para la determinación de la actividad de un compuesto para otras quinasas está dentro de las habilidades del practicante experto.

En un experimento representativo, se mezclaron 10 µl de KDR, preparado como se describe en el presente documento, con 10 µl de inhibidor (varias concentraciones, DMSO al 2% final) y 10 µl de ATP (concentración final 125 µM) en tampón de reacción (HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2 mM, BSA al 0,1% y DTT 1 mM, volumen final: 40 µl). La reacción se inició por la adición del péptido Bio-fgr (adquirido en Genemed Biotechnologies, Inc., San Francisco, CA, concentración final 0,5 µM) en una placa negra de 96 pocillos (Packard). Después de 45 minutos de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detuvo por la adición de 60 µl de tampón de detención/revelado para suministrar EDTA 30 mM, estreptavidina-APC (Prozyme) 1 µg/ml, Acm anti-fosfotirosina PT66-K marcado con Criptato de Europio 50 ng/ml, HEPES 30 mM, pH 7,5, KF 120 mM, Tween-20 al 0.005%, BSA al 0.05%). La reacción detenida permaneció a temperatura ambiente durante 1 hora y se leyó en un detector de fluorescencia resuelta en el tiempo (Envision, Perkin Elmer) a 615 nm y 665 nm para calcular las Cl₅₀. Los valores K_i se calcularon como se describe en Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099-3108.

Se usaron procedimientos relacionados para ensayar el efecto inhibitor de los compuestos de la presente invención en la actividad tirosina quinasa de c-Kit, IGF-IR, EGFR, Src y ErbB2.

La secuencia codificante para el dominio intracelular de KDR de humano (aa 789-1354) se generó a través de PCR usando ADNc aislados de células HUVEC. También se introdujo una secuencia de poliHis6 en el extremo N-terminal de esta proteína. Este fragmento se clonó en el vector de transfección pVL1393 en el sitio Xba 1 y Not 1. Se generó un baculovirus (BV) recombinante a través de cotransfección usando el reactivo BaculoGold Transfection (PharMingen). El BV recombinante se purificó en placa y se verificó a través de análisis de Western. Para la producción de proteína, se hicieron crecer células SF-9 en medio SF-900-II a 2x10⁶/ml, y se infectaron a 0,5

unidades formadoras de placa por célula (MOI). Las células se recogieron a las 48 horas posinfección.

Se produjo la lisis de las células SF-9 que expresaban (His)₆KDR (aa789-1354) mediante la adición de 50 ml de tampón de lisis Tritón X-100 (Tris 20 mM, pH 8,0, NaCl 137 mM, glicerol al 10%, Tritón X-100 al 1%, PMSF 1mM, aprotinina 10 µg/ml, leupeptina 1 µg/ml) al sedimento celular de 1 l de cultivo celular. Se centrifugó el lisado a 19.000 rpm en un rotor SS-34 de Sorval durante 30 min a 4°C. El lisado celular se aplicó en una columna quelante de sefaroza NiCl₂, de 5 ml equilibrada con HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 0,3 M. Se eluyó KDR usando el mismo tampón conteniendo imidazol 0,25 M. Se analizaron las fracciones de la columna usando SDS-PAGE y ensayo de ELISA, que mide la actividad quinasa. La KDR purificada se intercambió en tampón HEPES 25 mM, pH 7,5, NaCl 25 mM, DTT 5 mM y se conservó a -80°C.

Los datos de estos ensayos demuestran la utilidad de los compuestos de esta invención como inhibidores de proteína quinasa y se espera, de tal manera, que tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades durante las cuales algún miembro de la familia quinasa se expresa.

Las enfermedades que implican la sobreexpresión o desregulación de un miembro de la familia de proteína quinasa incluyen, pero sin limitación, neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia aguda de células T, carcinoma de células basales, carcinoma del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer mama, carcinoma broncogénico, cáncer de cuello uterino, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia crónica mielocítica (granulocítica), leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorectal, craneofaringioma, cistoadenocarcinoma, linfoma difuso de células B grandes, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama del tipo receptor positivo de estrógeno, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer de testículo de células germinativas, glioma, enfermedad de las cadenas pesadas, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomiomasarcoma, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfangioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (de Hodgkin y no Hodgkin), tumores malignos y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, tumores malignos linfoides con origen en células B o T, leucemia, linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón no microcítico, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer de recto, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma, carcinoma de las glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma pulmonar microcítico, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumores de testículo, cáncer de útero y tumor de Wilms.

También se espera que los compuestos de la presente invención inhiban el crecimiento de células derivadas de un cáncer o neoplasma tal como cáncer de mama (incluyendo cáncer de mama positivo a receptor de estrógeno), cáncer colorectal, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas), linfoma (incluyendo folicular o difuso de células B grandes), linfoma (incluyendo linfoma no Hodgkin), neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata (incluyendo cáncer de prostata insensible a hormonas) y cáncer de testículo (incluyendo cáncer de testículo de células germinativas).

También se espera que los compuestos de la presente invención inhiban el crecimiento de células derivadas de un cáncer pediátrico o neoplasma tales como rabdomiosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielógena aguda pediátrica, rabdomiosarcoma alveolar pediátrico, ependimoma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico de células grandes pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor teratoideo/rabdoideo atípico del sistema nervioso central pediátrico, leucemia bifenotípica aguda pediátrica, linfoma de Burkitts pediátrico, cánceres pediátricos de la familia de tumores de Ewing tales como los tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilm anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilm de histología favorable pediátrico, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis pediátrica derivada de neuroblastoma, cánceres pediátricos de células pre B (tales como leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor rabdoideo de riñón pediátrico, rabdomiosarcoma pediátrico y cánceres de células T pediátricos tales como linfoma y cáncer de piel.

Por ejemplo, se ha informado la implicación de las proteína quinasas en el cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de piel, cáncer de estómago y cáncer de tiroides en Endocrine Rev. 21,215 (2000), Br. J. Cancer 92, 1467 (2005), Cytokine Growth Factor Rev. 7, 133 (1996) y Biochem. Pharm. 51,1101 (1996) (IGF1R-1); Biochem. Biophys. Acta 1198, 165 (1994), New Eng. J. Med. 344,783 (2001) (ErbB2); Cancer Metastasis Rev. 22, 337 (2003), J. Clin. Invest. 91, 53 (1993) y BBRC 243,503 (1998) (SRC-1); Science 279, 577 (1998) y NELS 344, 1038 (2001).

Los compuestos de la presente invención son útiles en métodos para tratar un mamífero que presenta una

enfermedad caracterizada por una actividad proteína quinasa desregulada, que comprende administrar al mismo cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de la presente invención y uno o más que uno agentes terapéuticos adicionales, con o sin administración de radiación.

- 5 También se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles cuando son usados con agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, inhibidores de aurora quinasa, inhibidores de quinasa Bcr-Abl, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de quinasa dependiente de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de ciclooxigenasa-2, inhibidores del receptor del homólogo del oncogén (ErbB2) de leucemia viral, inhibidores de factor de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque de térmico (HSP)-90, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, productos inmunológicos, antibióticos intercalantes, inhibidores de quinasa, inhibidores de la diana en mamíferos de rapamicina, inhibidores de quinasa regulada por señal extracelular activada por mitógeno, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agentes quimioterapéuticos de platino, inhibidores de quinasa similar a polo, inhibidores de proteasoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores del receptor de tirosina quinasa, alcaloides de plantas retinoides/deltoides, inhibidores de topoisomerasa y similares.

Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apaziquona, bendamustina, brostallicina, busulfano, carboquona, carmustina (BCNU), clorambucilo, Gloretazine™ (VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfano, trofosfamida y similares.

Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores del receptor tirosina quinasa específica de endotelio (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento endotelial (EGFR), inhibidores del receptor del factor de crecimiento de insulina-2 (IGFR-2), inhibidores de metaloproteínasa de matriz-2 (MMP-2), inhibidores de metaloproteínasa de matriz-9 (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), inhibidores del receptor de tirosina quinasa del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR) análogos de trombospondina y similares.

Los inhibidores de aurora quinasa incluyen AZD-1152, MLN-8054, VX-680 y similares.

Los inhibidores de Bcr-Abl quinasa incluyen DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) y similares.

Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS- 5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709 y similares.

Los inhibidores de COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX™ (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoiifenil-1H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) y similares.

Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas antiEGFr, vacuna contra EGF, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib o OSI-774), TP-38, proteína de fusión EGFR, TYKERB® (lapatinib) y similares.

Los inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), Herceptin® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, pertuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafamib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna de HER2), APC-8024 (vacuna contra HER-2), anticuerpo anti-HER/2neu.biespecifico, B7.her2lgG3, anticuerpos biespecificos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.

Los inhibidores de histona desacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.

Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamycin, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB®, NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.

Los inhibidores de MEK incluyen HARRY-142886, HARRY-438162 PD-325901, PD-98059 y similares.

Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus y similares.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (ketoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), crema de ibuprofeno FELDENE® (piroxicam), ALEVE® y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenaco), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetina), LODINE® (etodolac), TORADOL® (ketorolac), DAYPRO® (oxaprozina) y similares.

Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.

Los quimioterapéuticos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino) eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PAR- APLATIN® (carboplatino), satraplatino y similares.

5

Los inhibidores de quinasa similar a Polo incluyen BI-2536 y similares.

Los análogos de trombospondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.

10 Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™, axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, Macugen (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW- 786034), (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), VEGF trap, vatalanib, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD- 6474) y similares.

15 Los antimetabolitos incluyen ALIMTA® (premetrexed disodio, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, citarabina ocfosfato, citosina arabinósido, decitabina, deferoxamina, doxiluridina, eflornitina, EICAR, encitabina, etinilcicidina, fludarabina, hidroxurea, 5-fluorouracilo (5-FU) solo o en combinación con leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxurea, ALKERAN® (melfalán), mercaptopurina, 6-mercaptopurina ribósido, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, 20 ocfosato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, Ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.

25 Los antibióticos incluyen los antibióticos intercalantes aclarubicina, actinomicina D, amrubicina, annamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorubicina), elsamitricina, epirubicina, glarbuicina, ZAVEDOS® (idarubicina), mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebecamicina, estimalámero, estreptozocina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina y similares.

30 Los inhibidores de topoisomerasa incluyen aclarubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecano, BN-80915, CAMPTOSAR® (clorohidrato de irinotecano), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxina), diflomotecano, edotecarina, ELLENCE® o PHARMORUBICIN® (epirubicina), etopósido, exatecano, 10-hidroxycamptotecina, gimatecano, lurtotecano, mitoxantrona, oratecina, pirarubicina, pixantrona, rubitecano, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecano y similares.

35 Los anticuerpos incluyen AVASTIN® (bevacizumab), anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), anticuerpos específicos de IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzumab y similares.

40 Las terapias hormonales incluyen ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetorelix), degarelix, deslorelina, DESOPAN® (trilostano), dexametasona, DROGENIL®, (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), fadrozol, FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA®, (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL® o RENAGEL® (doxercalciferol), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrate de tamoxifeno), PLENA- XIS™ (abarelix), predisona, PROPECIA® (finasterida), rilostano, SUPREFACT® (buserelina), TRELSTAR® (hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)), vantas, 45 VETORYL®, (trilostano o modrastano), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) y similares.

Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitol (KH1060), fenretinida, PANRETIN® (aliretinoína), ATRAGEN® (tretinoína liposomal), TARGRETIN® (bexaroteno), LGD-1550 y similares.

50 Las plantas alcaloides incluyen, pero sin limitación, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

Los inhibidores de proteasoma incluyen VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.

55 Los ejemplos de productos inmunológicos incluyen interferones y otros agentes inmunopotenciadores. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE® (interferón gamma-1b), o interferón gamma-n1, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE®, BAM- 002, BEROMUN® (tasosnermina), BEXXAR® (tositumomab), CamPath® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno 4 de linfocito citotóxico), decarbazina, denileuquina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinano, interferón alfa de leucocito, imiquimod, MDX-010, vacuna contra melanoma, mitumomab, 60 molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OvaRex® (oregovomab), pentumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE®, sargamostim, sizofilano, teceleuquina, TheraCys®, ubenimex, VIRULIZIN®, Z-100, WF-10, PROLEUKIN® (aldesleuquina), ZADAX- IN® (timalfasina), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetano) y similares.

65 Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican mecanismos de defensa de organismos vivos o respuestas biológicas, tales como supervivencia, crecimiento o diferenciación de células de tejido, para

dirigirlas a tener actividad antitumoral e incluyen krestina, lentinano, sizofirano, picibanilo PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.

- 5 Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (ara C), arabinósido de citosina, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (triacetiluridina troxacitabina) y similares.

Los análogos de purina incluyen LANVIS® (tioguanina) y PURI-NETHOL® (mercaptopurina).

- 10 Los agentes antimicóticos incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881, vinflunina, ZK-EPO y similares.

- 15 Los compuestos de la presente invención también se destinan para usarse como un radiosensibilizador que potencia la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen, pero sin limitación, radioterapia de haz externo, teleterapia, braquiterapia y radioterapia de fuente sellada y no sellada.

- Además, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con otros agentes quimioterapéuticos tales como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de farnesil transferasa), ADVEXIN®, ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN™ (exisulind), AREDIA® (ácido pamidróico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE® (tazarotna), AVE-8062, BEC2 (mitumomab), caquectina o caquequina (factor de necrosis tumoral), canvaxina (vacuna), CeaVac™ (vacuna contra cáncer), CELEUK® (celmoleuquina), CEPLINE® (dihidrocloruro de histamina), CERVARIX™ (vacuna del virus del papiloma humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorubicina); O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CyPat™, combrestatina A4P, DAB(389)EGF o TransMID-107R™ (toxinas de difteria), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de esqualamina), DIMERICINE® (loción de liposomas T4N5), discodermolida, DX-8951f (exatecano mesilato), enzastaurina, EPO906, GARDASIL® (vacuna recombinante tetravalente del virus del papiloma humano (Tipos 6,11,16,18)), gastrinmune, genasense, GMK (vacuna conjugada de gangliosido), GVAX® (vacuna de cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxicarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredequina besudotox), exotoxina IL-13-pseudomonas, interferón-α, interferón, JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilen-tetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOV-ASTAT®(AE-941), NEUTREXIN® (trimetrexato glucuronato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE® (tratamiento vacunal de melanoma), OncoVAX (vacuna IL-2), ORATHECIN™ (rubitecán), OSI-DEM® (fármaco celular basado en anticuerpos), Acm OvaRex® (anticuerpo monoclonal murino), paditaxel, PANDIMEX™ (saponinas aglicona de ginseng que comprenden 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacuna de uso en investigación para el cáncer), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotida), SORI-ATANE® (acitretina), estaurosporina (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), Taxoprexin® (DHA-paclitaxel), TELCYTA™ (TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), timitaq (2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina dihidrocloruro), TNFerade™ (adenovector: ADN transportador que contiene el gen del factor de necrosis tumoral-α), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentano), tretinoína (Retina-A), tetrandrina, TRISENOX® (tríoico de arsénico), VIRULIZIN®, ucraina (derivado de alcaloides de la planta celedonia mayor), vitaxina (anticuerpo antialfavbeta3), XCYTRIN® (motexafina gadolinium), XINLAY™ (atrasentano), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS™ (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), zometa (ácido zolendróico), zorrubicina y similares.

- También se espera que los compuestos de la presente invención inhiban el crecimiento de células derivadas de un cáncer pediátrico o neoplasma tales como rhabdomyosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielógena aguda pediátrica, rhabdomyosarcoma alveolar pediátrico, ependimoma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico de células grandes pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor teratoideo/rabdoideo atípico del sistema nervioso central pediátrico, leucemia bifenotípica aguda pediátrica, linfoma de Burkitts pediátrico, cánceres pediátricos de la familia de tumores de Ewing tales como los tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilm anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilm de histología favorable pediátrico, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis pediátrica derivada de neuroblastoma, cánceres pediátricos de células pre B (tales como leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor rabdoideo de riñón pediátrico, rhabdomyosarcoma pediátrico y cánceres de células T pediátricos tales como linfoma y cáncer de piel, y similares.

- Los compuestos de esta invención pueden producirse mediante procesos químicos sintéticos, ejemplos de los cuales se muestran en el presente documento a continuación. Debe entenderse que el orden de las etapas en los procesos puede variarse, que reactivos, disolventes y condiciones de reacción pueden sustituirse por los mencionados específicamente y que los restos vulnerables pueden protegerse y desprotegerse, según sea necesario.

Los grupos protectores para restos C(O)OH incluyen, pero sin limitación, acetoximetilo, alilo, benzoilmetilo, bencilo, benciloximetilo, *terc*-butilo, *terc*-butildifenilsililo, difenilmetilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, difenilmetilsililo, etilo, para-metoxibencilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, metilo, metiltiommetilo, naftilo, para-nitrobencilo, fenilo, n-propilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsililo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, trifenilmetil y similares.

Los grupos protectores para restos C(O) y C(O)H incluyen, pero sin limitación, 1,3-dioxilcetal, dietilcetal, dimetilcetal, 1,3-ditianilcetal, O-metiloxima, O-feniloxima y similares.

Los grupos protectores para restos NH incluyen, pero sin limitación, acetilo, alanilo, benzoílo, bencilo (fenilmetilo), bencilideno, benciloxicarbonil (Cbz), *terc*-butoxicarbonil (Boc), 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, difenilmetilo, difenilfosforilo, formilo, metanosulfonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo, fenilacetilo, ftaloilo, succinilo, tricloroetoxicarbonilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, trimetilsililo, trifenilmetilo, trifenilsililo, para-toluenosulfonil y similares.

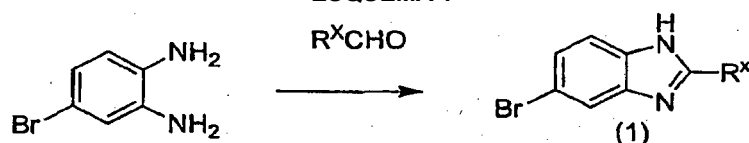
Los grupos protectores para restos OH y SH incluyen, pero sin limitación, acetilo, alilo, aliloxicarbonilo, benciloxicarbonil (Cbz), benzoílo, bencilo, *terc*-butilo, *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, difenilmetilo, formilo, metanosulfonilo, metoxiacetilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, para-metoxibencilo, metoxicarbonilo, metilo, para-toluenosulfonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-trimetilsililetilo, trifenilmetilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo y similares.

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados.

- ADDP significa 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina;
 AD-mix- β significa una mezcla de (DHQD)₂PHAL, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃ y K₂SO₄;
 AIBN significa 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo);
 9-BBN significa 9-borabicyclo[3.3.1]nonano;
 Cp significa ciclopentadieno;
 (DHQD)₂PHAL significa hidroquinidina 1,4-ftalazina diéter dietílico;
 DBU significa 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno;
 DCC significa diciclohexilcarbodiimida;
 DIBAL significa hidruro de diisobutilaluminio;
 DIEA significa diisopropiletilamina;
 DMAP significa N,N-dimetilaminopiridina;
 DME significa 1,2-dimetoxietano;
 DMF significa N,N-dimetilformamida;
 dmpe significa 1,2-bis(dimetilfosfino)etano;
 DMSO significa dimetilsulfóxido;
 dppa significa difenilfosforilazida;
 dppb significa 1,4-bis(difenilfosfino)butano;
 dppe significa 1,2-bis(difenilfosfino)etano;
 dppf significa 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno;
 dppm significa 1,1-bis(difenilfosfino)metano;
 EDAC significa 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;
 Fmoc significa fluorenilmetoxicarbonilo;
 HATU significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio;
 HMPA significa hexametilfosforamida;
 IPA significa alcohol isopropílico;
 LDA significa diisopropilamida de litio;
 LHMDs significa bis(hexametilidisililamida) de litio;
 MP-BH₃ significa cianoborohidruro de trietilamonio metilpoliestireno macroporoso;
 LAH significa hidruro de litio y aluminio;
 NCS significa N-clorosuccinimida;
 PyBOP significa hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio;
 TDA-1 significa tris(2-(2-metoxietoxi)etil)amina;
 TEA significa trietilamina;
 TFA significa ácido trifluoroacético;
 THF significa tetrahidrofurano;
 NCS significa N-clorosuccinimida;
 NMM significa N-metilmorfolina;
 NMP significa N-metilpirrolidina;
 PPh₃ significa trifenilfosfina.

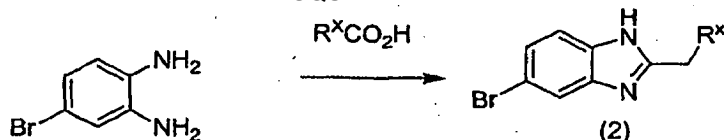
R^x y el grupo al que está unido se combinan para formar un sustituyente definido por A¹.

ESQUEMA 1



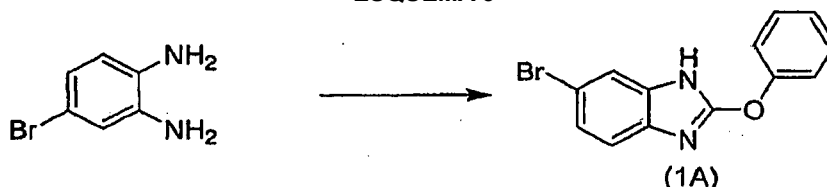
5 Puede convertirse 4-bromo-benceno-1,2-diamina en compuestos que tienen Fórmula 1 haciendo reaccionar el anterior, $R^X\text{-CHO}$, oxona y una base. Las bases incluyen carbonato potásico y similares. La reacción se realiza normalmente en DMF/agua a temperatura ambiente.

ESQUEMA 2



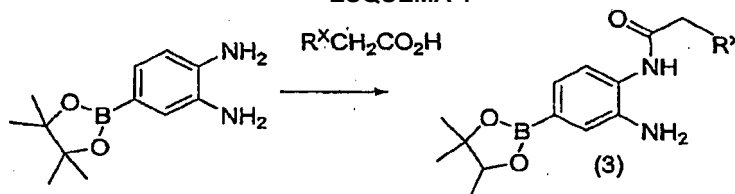
10 Puede convertirse 4-bromo-benceno-1,2-diamina en compuestos que tienen Fórmula 2 haciendo reaccionar el anterior $R^X\text{-CO}_2\text{H}$ y un ácido acuoso. Los ácidos incluyen HCl y similares. La reacción se realiza normalmente a reflujo.

ESQUEMA 3



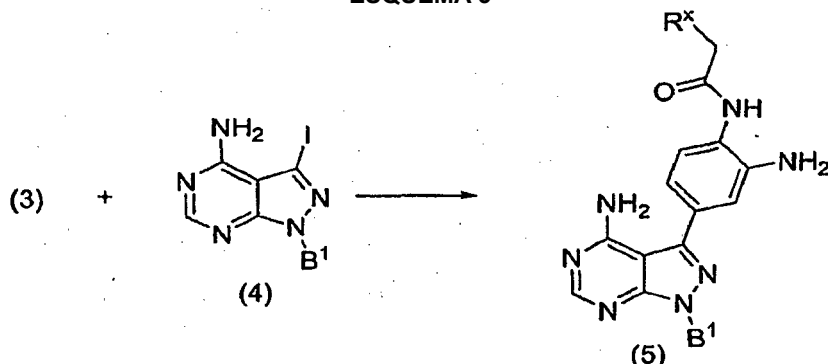
15 Pueden convertirse 4-bromo-benceno-1,2-diamina en 6-bromo-2-fenoxi-1H-benzoimidazol haciendo reaccionar el anterior, 1,1-dicloro-1,1-difenoximatano y una base. Las bases incluyen carbonato sódico y similares. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como acetato de etilo a temperatura ambiente. El compuesto de Fórmula 1A es otro ejemplo de un compuesto precursor que puede usarse para fabricar A¹.

ESQUEMA 4



25 Puede convertirse 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benceno-1,2-diamina (Ejemplo 280A) en compuestos que tienen Fórmula 3 haciendo reaccionar el anterior, $R^X\text{-CH}_2\text{-CO}_2\text{H}$, y un agente de acoplamiento. Los agentes de acoplamiento 1,1'-carbonildiimidazol y similares. La reacción se realiza normalmente a 50 °C en disolventes, tal como THF y similares.

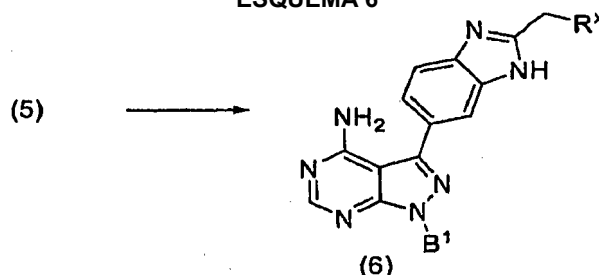
ESQUEMA 5



Pueden convertirse compuestos de Fórmula 3 en compuestos de Fórmula 5 haciendo reaccionar los anteriores con

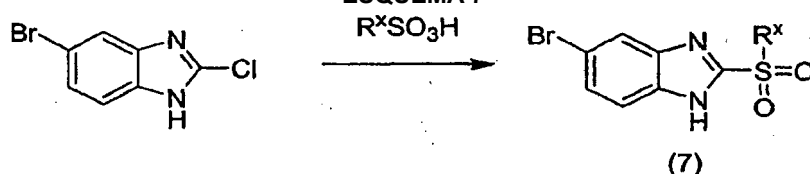
compuestos de Fórmula 4 (preparados como se describe en el documento WO 2005/074603 y A. F. Burchat *et al.* Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690), una base y un catalizador. Las bases incluyen carbonato sódico y similares. Los catalizadores incluyen aducto de diclorometano y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II) y similares. La reacción se realiza normalmente en mezcla de DME y agua y similares a aproximadamente 130 °C en un reactor de microondas.

ESQUEMA 6



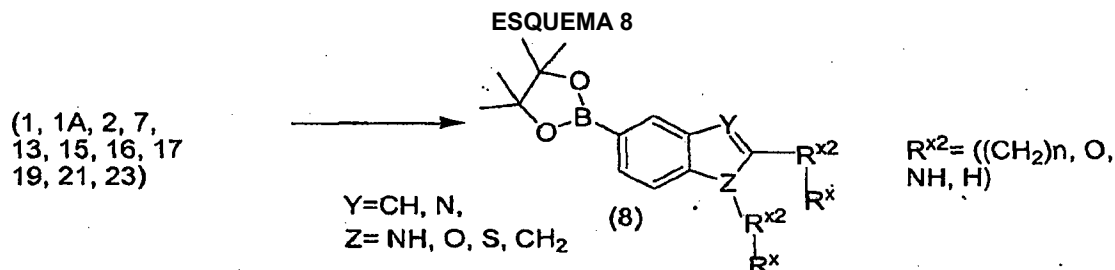
10 Pueden convertirse compuestos de Fórmula 5 en compuestos de Fórmula 6 haciendo reaccionar los anteriores y ácido acético. La reacción se realiza normalmente a aproximadamente 100 °C.

ESQUEMA 7



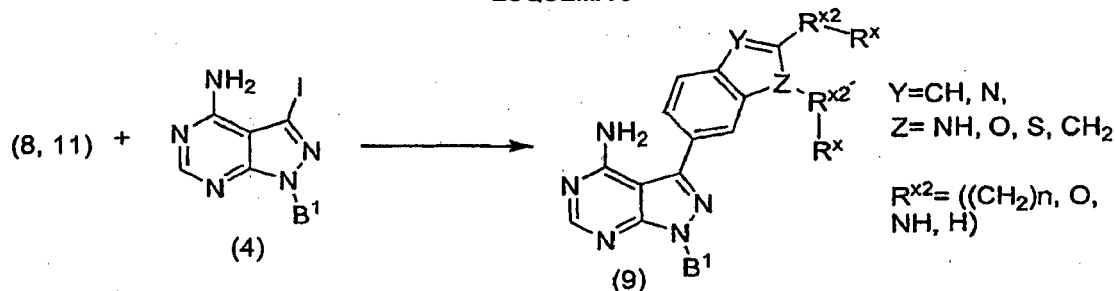
15 Puede convertirse 5-bromo-2-cloro-1H-benzimidazol (Ejemplo 133A) en compuestos de Fórmula 7 haciendo reaccionar el anterior y $\text{R}^x\text{SO}_3\text{H}$. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como DMF en un reactor de microondas a aproximadamente 170 °C.

ESQUEMA 8



25 Pueden convertirse compuestos de Fórmula 1, 1A, 2, 7, 13, 15, 17, 19, 21 y 23 en compuestos de Fórmula 8 haciendo reaccionar uno de los anteriores con bis(pinacolato)diboro, acetato potásico y un catalizador. Los catalizadores incluyen aducto de diclorometano y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y similares. Los disolventes incluyen DMF y similares. La reacción se realiza normalmente a aproximadamente 100 °C.

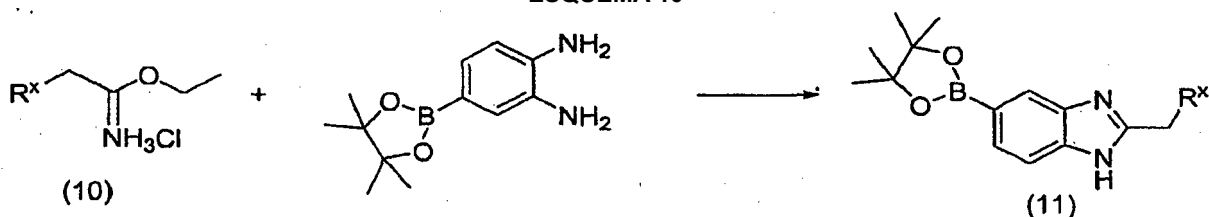
ESQUEMA 9



30 Pueden convertirse compuestos de Fórmula 8 y Fórmula 11 en compuestos de Fórmula 9 haciendo reaccionar uno de los anteriores con compuestos de Fórmula 4, una base y un catalizador. Las bases incluyen carbonato sódico y similares. Los catalizadores incluyen diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) y similares. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tales como DME, DMF, agua o mezclas de los mismos en un reactor de microondas a

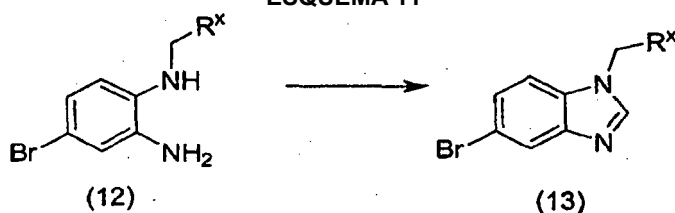
aproximadamente 130 °C.

ESQUEMA 10



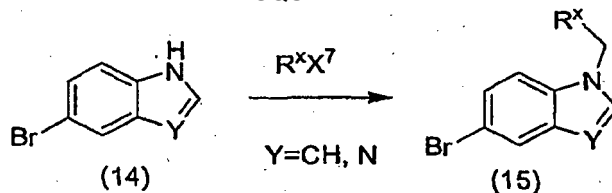
Pueden convertirse compuestos de Fórmula 10 (preparados como se describe en el Ejemplo 188B) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzeno-1,2-diamina (Ejemplo 280A) en compuestos de Fórmula 11. La reacción normalmente se realiza a temperatura ambiente en disolventes, tal como metanol y similares.

ESQUEMA 11



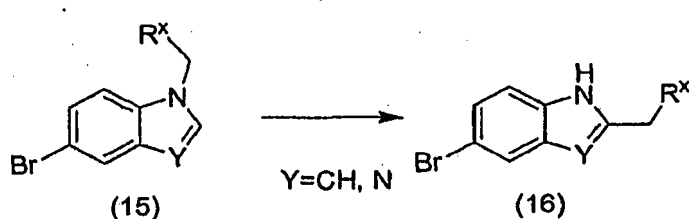
Pueden convertirse compuestos de Fórmula 12 (preparado como se describe en el Ejemplo 185C) en compuestos de Fórmula 13 haciendo reaccionar los anteriores, trietilortoformiato y un ácido. Los ácidos incluyen ácido trifluoroacético y similares. La reacción se realiza normalmente a temperatura ambiente en disolventes, tal como cloruro de metileno y similares.

ESQUEMA 12



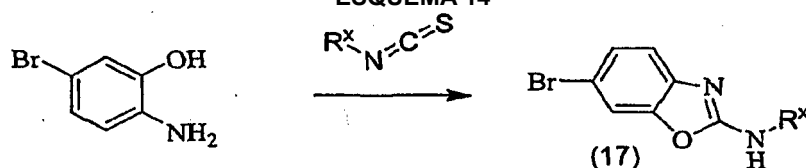
Pueden convertirse compuestos de Fórmula 14 en compuestos de Fórmula 15 haciendo reaccionar los anteriores, R^xX^7 (donde X^7 es un haluro) y una base. Las bases incluyen hidruro sódico y similares. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como DMF y similares entre 0 °C y temperatura ambiente.

ESQUEMA 13



Pueden convertirse compuestos de Fórmula 15 en compuestos de Fórmula 16 haciendo reaccionar los anteriores con un ácido. Los ácidos incluyen ácido polifosfórico y similares. La reacción se realiza normalmente en aproximadamente 90-100 °C.

ESQUEMA 14

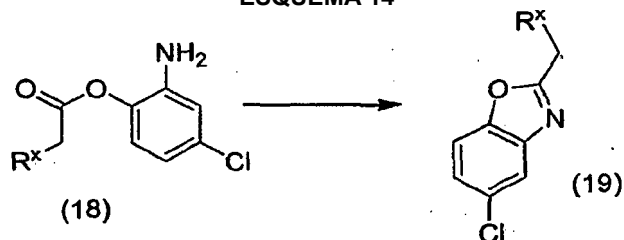


Puede convertirse 2-amino-5-bromofenol (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 58B) en compuestos de

Fórmula 17 haciendo reaccionar el anterior, R^xNCS , sulfato de cobre y una base. Las bases incluyen trietilamina y similares. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como THF y similares con gel de sílice a temperatura ambiente.

5

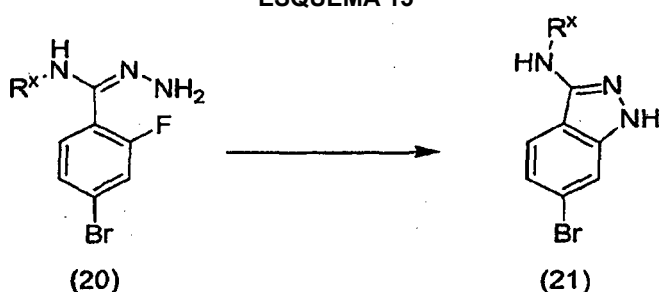
ESQUEMA 14



Pueden convertirse compuestos de Fórmula 18 (preparados como se describe en el Ejemplo 57A) en compuestos de Fórmula 19 haciendo reaccionar los anteriores, dietilazodicarboxilato y trifenilo fosfina. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como THF a temperatura ambiente.

10

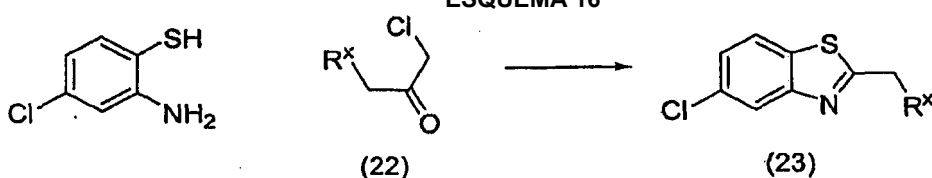
ESQUEMA 15



15 Pueden convertirse compuestos de Fórmula 20 (preparados como se describe en el Ejemplo 76B) en compuestos de Fórmula 21 haciendo reaccionar los anteriores y una base en un reactor de microondas. Las bases incluyen trietilamina y similares. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como acetonitrilo a aproximadamente 170 °C.

20

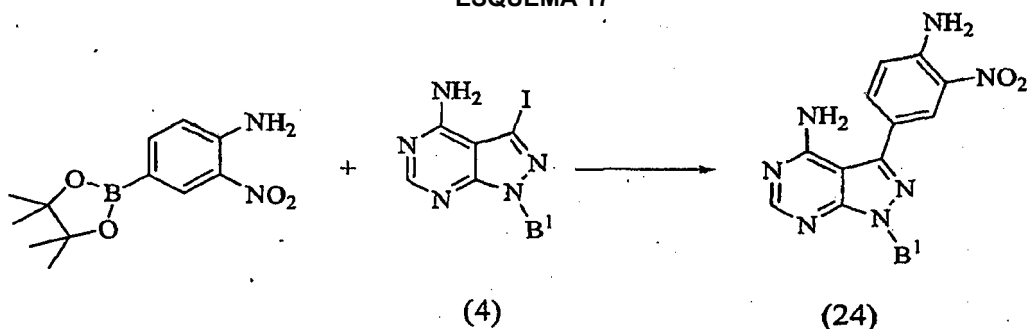
ESQUEMA 16



Pueden convertirse compuestos de Fórmula 22 en compuestos de Fórmula 23 haciendo reaccionar los anteriores con 4-cloro-2-aminobenzenotiol. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como benceno a aproximadamente 80 °C.

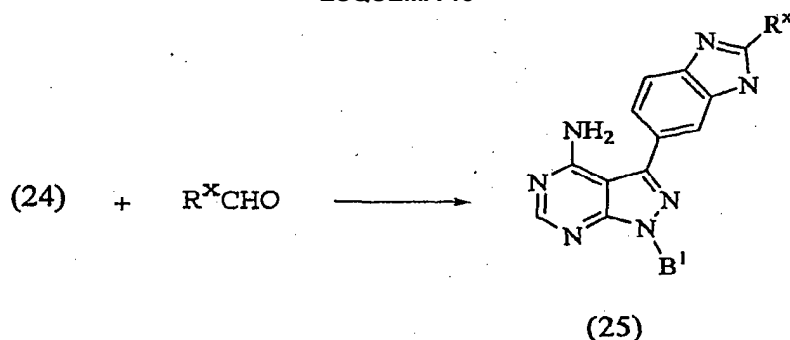
25

ESQUEMA 17



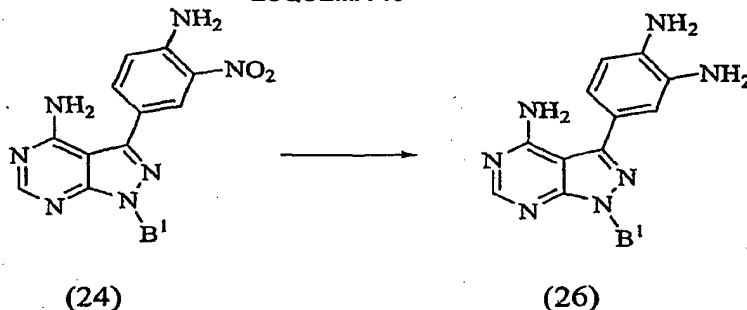
30 Puede convertirse 2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina en compuestos que tienen Fórmula 24 haciendo reaccionar el anterior, compuestos que tienen Fórmula 4, $(Ph_3P)_2PdCl_2PdCl_2$ y una base. Las bases incluyen carbonato sódico y similares. La reacción se realiza normalmente en DME/Agua a aproximadamente 80 °C.

ESQUEMA 18



Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 24 en compuestos que tienen Fórmula 25 haciendo reaccionar los anteriores, R^xCHO y Na₂S₂O₄. La reacción se realiza normalmente en metanol, etanol o mezclas de los mismos a aproximadamente 130 °C.

ESQUEMA 19



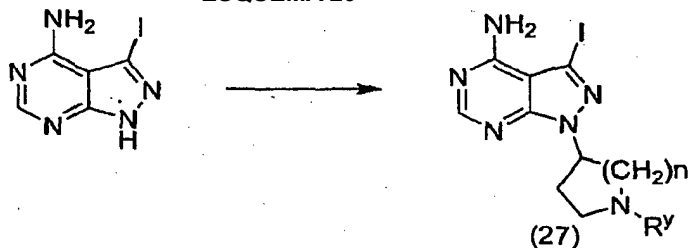
Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 24 en compuestos que tienen Fórmula 26 haciendo reaccionar los anteriores, hidrógeno y un catalizador. Los catalizadores incluyen paladio sobre carbono, níquel Raney y similares. La reacción se realiza normalmente en metanol, etanol, *tert*-butanol, THF, acetato de etilo o mezclas de los mismos de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 100 °C.

Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 26 en compuestos que tienen Fórmula 25 haciendo reaccionar los anteriores y CH₃CH₂OC(NH)R^xHCl. La reacción se realiza normalmente en metanol, etanol, *tert*-butanol o mezclas de los mismos a aproximadamente 25 °C.

Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 26 en compuestos que tienen Fórmula 25 haciendo reaccionar los anteriores y compuestos que tienen fórmula (CH₃CH₂O)₃CR^x. La reacción se realiza normalmente en metanol, etanol, *tert*-butanol o mezclas de los mismos a aproximadamente 80 °C.

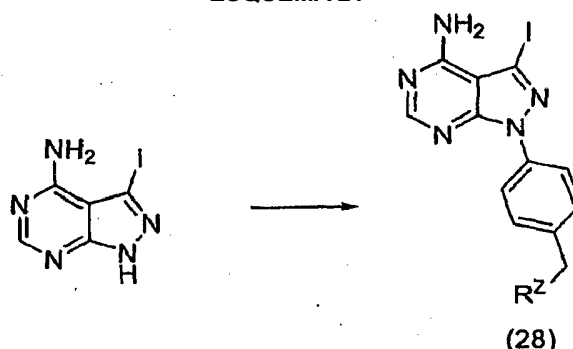
Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 26 en compuestos que tienen Fórmula 25 haciendo reaccionar los anteriores y R^xNCS y haciendo reaccionar el producto del mismo y un agente de acoplamiento. Los agentes de acoplamiento incluyen DCC, EDCI y similares. Las reacciones normalmente se realizan continuamente en THF de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 50 °C para la primera etapa y a aproximadamente 50 °C para la segunda etapa.

ESQUEMA 20



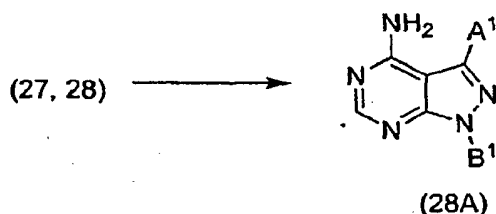
Pueden convertirse 3-yodo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina (preparado como se describe en A. F- Burchat *et al.* Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690) en compuestos de Fórmula 27 haciendo reaccionar el anterior con un alcohol en condiciones de Mitsunobu seguido de una alquilación o aminación reductora.

ESQUEMA 21



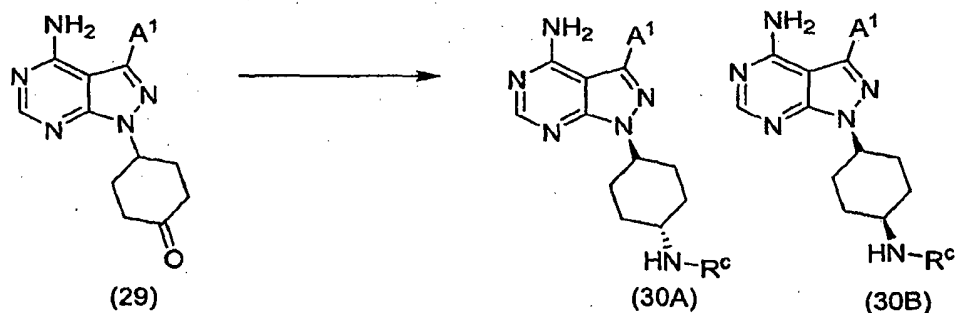
5 Pueden convertirse 3-yodo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina (preparado como se describe en A. F. Burchat *et al.* Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690) en compuestos de Fórmula 28 haciendo reaccionar el anterior con 4-fluorobenzaldehído usando condiciones de alquilación convencionales, seguido de condiciones de aminación reductora convencionales usando una amina.

ESQUEMA 22



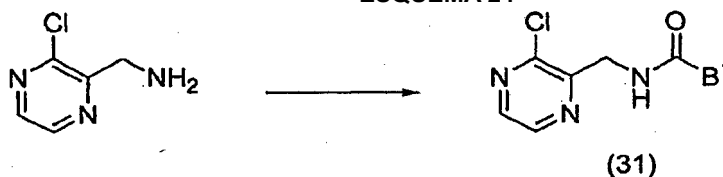
10 Pueden convertirse compuestos de Fórmula 27 y 28 en compuestos de Fórmula 28A mediante métodos típicos, tales como los descritos en Palladium Reagents And Catalysts: New Perspectives For The 21st Century, By J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004, 1-670.

ESQUEMA 23



15 Pueden convertirse compuestos de Fórmula 29 (preparados como se describe en el Ejemplo 31B) en compuestos de Fórmula 30A y Fórmula 30B haciendo reaccionar los anteriores, R^cNH₂ y un agente reductor. Los agentes reductores incluyen cianoborohidruro sódico y similares. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tales como metanol y similares con unas gotas de ácido acético. La reacción se realiza normalmente a aproximadamente 70 °C.

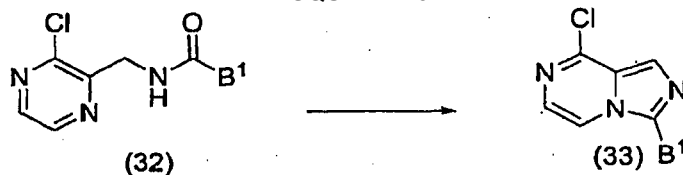
ESQUEMA 24



20 Pueden convertirse (3-cloropirazin-2-il)metilamina (Ejemplo 283A) en compuestos que tienen Fórmula 31 haciendo reaccionar los anteriores, B¹CO₂H, un catalizador y un agente de acoplamiento. Los catalizadores incluyen DMAP y similares. Los agentes de acoplamiento incluyen DCC, EDCI, y similares. Las reacciones normalmente se realizan en disolventes, tales como DMF, diclorometano, DME y similares o mezclas de los mismos, en o aproximadamente

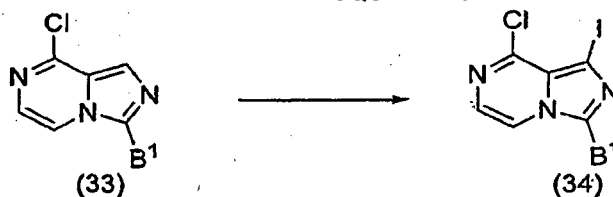
temperatura ambiente.

ESQUEMA 25



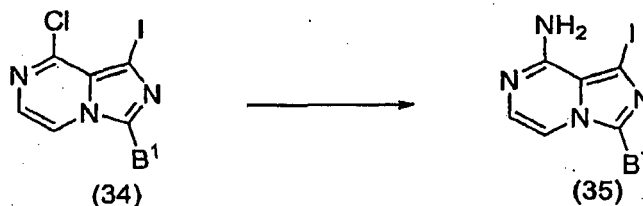
Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 32 en compuestos que tienen Fórmula 33 haciendo reaccionar los anteriores con POCl_3 . La reacción se realiza normalmente en disolventes, tales como acetonitrilo a aproximadamente 55°C .

ESQUEMA 26



Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 33 en compuestos que tienen Fórmula 34 haciendo reaccionar los anteriores con N-yodosuccinimida. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como DMF a aproximadamente 25°C .

ESQUEMA 27



Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 34 en compuestos que tienen Fórmula 35 haciendo reaccionar los anteriores con amoníaco. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tales como isopropanol, dioxano y similares o mezclas de los mismos a aproximadamente 25°C .

ESQUEMA 28



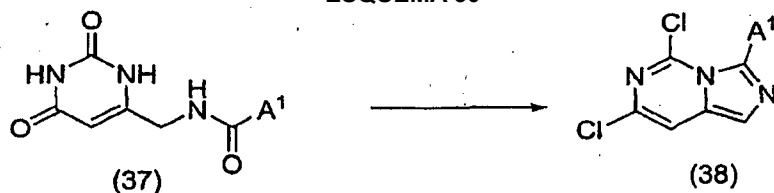
Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 35 en compuestos que tienen Fórmula 36 mediante métodos típicos, tales como los descritos en Palladium Reagents And Catalysts: New Perspectives For The 21st Century, By J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004, 1-670.

ESQUEMA 29



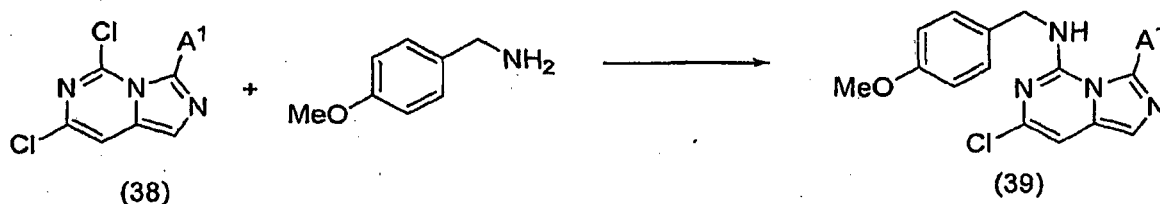
Puede convertirse el compuesto 6-(aminometil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona en compuestos que tienen Fórmula 37 haciendo reaccionar el anterior, A^1COCl y una base. Las bases incluyen trietilamina y similares. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como DMF a aproximadamente 50°C .

ESQUEMA 30



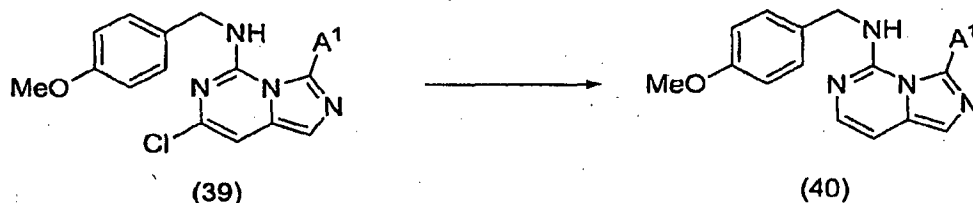
5 Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 37 en compuestos que tienen Fórmula 38 haciendo reaccionar los anteriores con POCl₃. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como tolueno y similares o mezclas de los mismos a aproximadamente 100 °C.

ESQUEMA 31



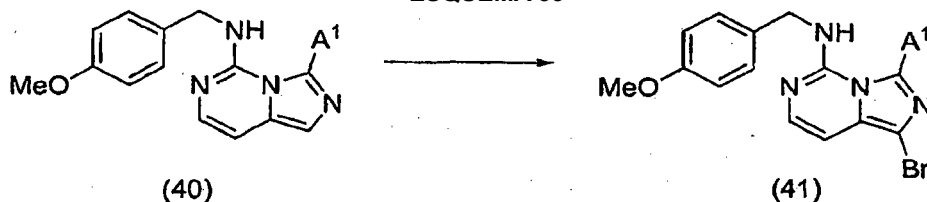
10 Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 38 en compuestos que tienen Fórmula 39 haciendo reaccionar los anteriores con 1-(4-metoxifenil)metanamina. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como dioxano y similares a aproximadamente 80 °C.

ESQUEMA 32



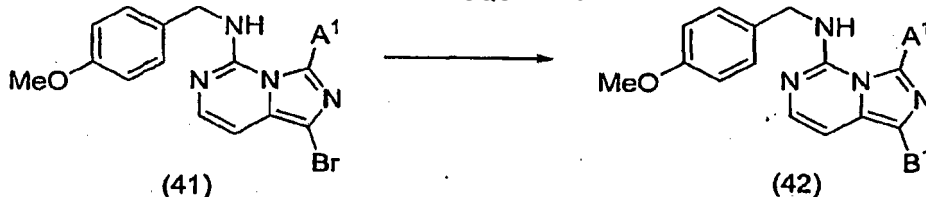
15 Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 39 en compuestos que tienen Fórmula 40 haciendo reaccionar los anteriores, hidrógeno y un catalizador. Los catalizadores incluyen paladio sobre carbono y similares. La reacción se realiza normalmente en metanol, etanol, *terc*-butanol, THF, acetato de etilo o mezclas de los mismos de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C.

ESQUEMA 33



25 Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 40 en compuestos que tienen Fórmula 41 haciendo reaccionar los anteriores con *N*-bromosuccinimida. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como DMF y similares a aproximadamente 25 °C.

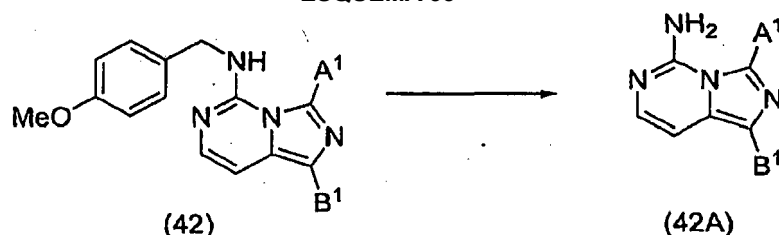
ESQUEMA 34



30 Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 41 en compuestos que tienen Fórmula 42 por métodos típicos,

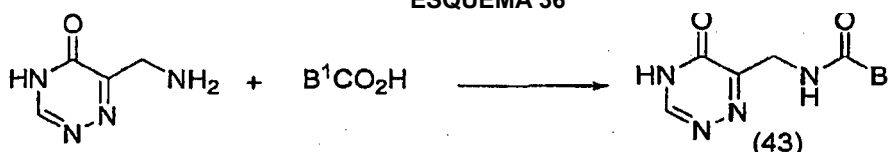
tales como los descritos en Palladium Reagents And Catalysts: New Perspectives For The 21st Century, By J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004, 1-670.

ESQUEMA 35



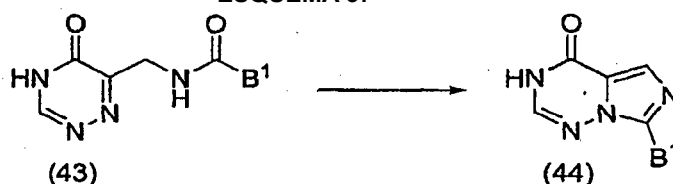
Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 42 en compuestos que tienen Fórmula 42A haciendo reaccionar los anteriores con ácido trifluoroacético. La reacción se realiza normalmente en un reactor de microondas en disolventes, tal como diclorometano y similares a aproximadamente 100 °C.

ESQUEMA 36



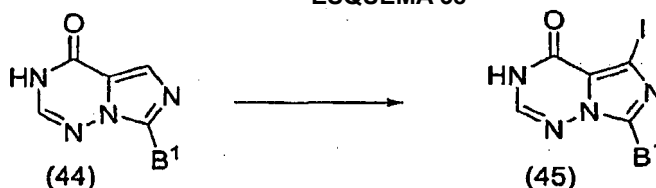
Puede convertirse el compuesto 6-(aminometil)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona en compuestos que tienen Fórmula 43 haciendo reaccionar el anterior, B¹CO₂H, un catalizador y un agente de acoplamiento. Los catalizadores incluyen DMAP y similares. Los agentes de acoplamiento incluyen DCC, EDCI, y similares. Las reacciones normalmente se realizan en disolventes, tal como DMF, diclorometano, DME y similares o mezclas de los mismos, en o aproximadamente temperatura ambiente.

ESQUEMA 37



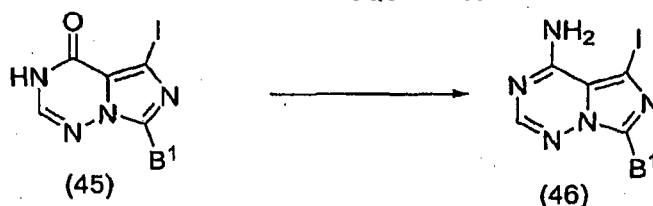
Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 43 en compuestos que tienen Fórmula 44 haciendo reaccionar los anteriores con POCl₃. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como acetonitrilo a aproximadamente 80 °C.

ESQUEMA 38



Pueden convertirse compuestos que tienen Fórmula 44 en compuestos que tienen Fórmula 45 haciendo reaccionar los anteriores con N-yodosuccinimida. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como DMF a aproximadamente 25 °C.

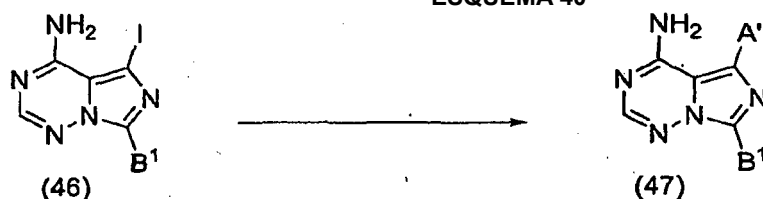
ESQUEMA 39



Pueden convertirse compuestos de Fórmula 45 en compuestos de Fórmula 46 haciendo reaccionar los anteriores

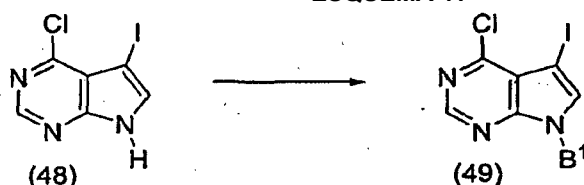
con POCl_3 , 1,2,4-triazol y piridina, seguido de amoníaco. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como isopropanol y similares.

ESQUEMA 40



Pueden convertirse compuestos de Fórmula 46 en compuestos de Fórmula 47 mediante métodos típicos, tal como los descritos en Palladium Reagents And Catalysts: New Perspectives For The 21st Century, By J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004, 1-670.

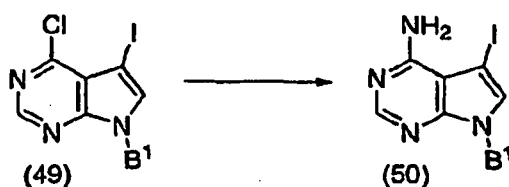
ESQUEMA 41



Pueden convertirse compuestos de Fórmula 48 (J. Med. Chem. 1990, 33, 1984) en compuestos de Fórmula 49 haciendo reaccionar los anteriores con B^1X^7 (donde X^7 es un haluro), una base y un catalizador de transferencia de fase. Las bases incluyen carbonato potásico y similares. Los catalizadores de transferencia de fase incluyen 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (18-corona-6) y similares. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como DMF a 25 °C o más.

Pueden convertirse compuestos de Fórmula 48 (J. Med. Chem. 1990, 33, 1984) en compuestos de Fórmula 49 haciendo reaccionar los anteriores con B^1OH , DIAD y PPh_3 . La reacción se realiza normalmente en disolventes, tal como THF a 25 °C o más.

ESQUEMA 42



Los compuestos de Fórmula 49 pueden convertirse en compuestos de Fórmula 50 haciendo reaccionar con los anteriores con amoníaco. La reacción se realiza normalmente en disolventes, tales como isopropanol, dioxano y similares o mezclas de los mismos a aproximadamente 25 °C.

ESQUEMA 43



Pueden convertirse compuestos de Fórmula 50 en compuestos de Fórmula 51 mediante métodos típicos, tales como los descritos en Palladium Reagents And Catalysts: New Perspectives For The 21 st Century, By J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004, 1-670.

Los ejemplos siguientes se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de los procedimientos y aspectos conceptuales de esta invención.

En los ejemplos, los compuestos de acuerdo con la invención son los abarcados por las reivindicaciones adjuntas.

EJEMPLO 1A

A una mezcla de 4-bromobenceno-1,2-diamina (0,2 g) en DMF/agua (2 ml/50 µl) se le añadió oxona (0,4 g) y benzaldehído (0,12 g) en DMF (2 ml). Después de 1 hora, la mezcla se diluyó con agua, se trató con K₂CO₃ y se filtró. El filtrado se disolvió en diclorometano, y esta mezcla se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía sobre sílice con un sistema de purificación Intelliflash-280 con acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 1B

Una mezcla del EJEMPLO 1A (0,095 g), bis(pinacolato)diboro (0,17 g), acetato potásico (0,10 g) y dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-paladio (N)-diclorometano (0,007 g) en DMF (2,5 ml) se agitó a 160 °C durante 15 minutos en un reactor de microondas. Se añadieron bis(pinacolato)diboro fresco (2 equivalentes), acetato potásico (3 equivalentes) y dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) paladio (II)-diclorometano (0,03 equivalentes) y la mezcla se agitó a 180 °C durante 20 minutos más, se enfrió, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró. El concentrado se purificó sobre gel de sílice con un sistema de purificación Intelliflash-280 con acetato de etilo/hexanos. Al producto se le añadió *cis*-4-(4-(4-amino-3-yodopirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-1-metilpiperazin-2-ona, preparada como se describe en el documento WO 05/074603, (0,11 g), Na₂CO₃ 2 M (0,23 ml) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (8 mg) en etanol/agua (2 ml)/1 ml). La mezcla se agitó a 120 °C durante 20 minutos en un reactor de microondas, se enfrió, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se secó (Na₂SO₄) se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC de fase inversa con CH₃CN/agua/TFA al 0,1 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,09 (d, 1H), 8,25-8,20 (m, 3H), 7,89-7,68 (m, 2H), 7,61-7,50 (m, 4H), 4,88-4,78 (m, 1H), 3,07 (s a, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,74-2,71 (m, 2H), 2,36-2,22 (m, 3H), 2,16-2,04 (m, 2H), 1,76-1,60 (m, 4H).

EJEMPLO 2A

Una mezcla de 4-bromo-2-nitrofenilamina (1 g), bis(pinacolato)diboro (2,35 g), acetato potásico (2,3 g) y dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) paladio (N)-diclorometano (0,10 g) en DMF (9,2 ml) se agitó a 100 °C durante 45 minutos. La reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄) se filtró y se concentró. El concentrado se purificó sobre sílice con un sistema de purificación Intelliflash-280 con acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 2B

Una mezcla del EJEMPLO 2A (0,21 g), *cis*-4-(4-(4-amino-3-yodopirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-1-metilpiperazin-2-ona, preparada como se describe en el documento WO 05/074603, (0,18 g) Na₂CO₃ 2 M (0,38 ml), y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,014 g) en DME/agua (3 ml)/1 ml), se agitó en un reactor de microondas a 130 °C durante 15 minutos. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó sobre gel de sílice con un sistema de purificación Intelliflash-280 con diclorometano/metanol.

EJEMPLO 2C

Una mezcla del EJEMPLO 2B (0,11 g), 4-fluorobenzaldehído (0,029 g) y Na₂S₂O₄ 1 M (0,71 ml) en etanol (1 ml), se agitó a 130 °C durante 20 minutos en un reactor de microondas, se enfrió, se trató con NH₄OH 5 M (2 ml) y se filtró. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 13,10 (d, 1H), 8,28-8,24 (m, 3H), 7,88-7,68 (m, 2H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 4,89-4,78 (m, 1H), 3,07 (s a, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,74-2,71 (m, 2H), 2,33-2,22 (m, 3H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,79-1,61 (m, 4H).

EJEMPLO 3

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-fluorobenzaldehído con ciclopropanocarboxialdehído en el EJEMPLO 2C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,39 (s, 1H), 8,27-8,18 (m, 1H), 7,68-7,52 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 4,87-4,75 (m, 1H), 3,07 (s a, 2H), 2,85-2,83 (m, 3H), 2,76-2,76 (m, 2H), 2,32-2,07 (m, 6H), 1,73-1,61 (m, 4H).

EJEMPLO 4

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-fluorobenzaldehído con piridin-2-carboxialdehído en el EJEMPLO 2C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 13,24 (d, 1H), 8,7 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06-8,00 (m, 1H), 7,92-7,80 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 2H), 4,89-4,78 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,83 (s, 4H), 2,74-2,71 (m, 3H), 2,33-2,25 (m, 4H), 2,12-2,08 (m, 3H), 1,75-1,60 (m, 5H).

EJEMPLO 5A

Este ejemplo se preparó sustituyendo *cis*-4-(4-(4-amino-3-yodopirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-1-metilpiperazin-2-ona con *trans*-3-yodo-1-(4-(2-metoxi-etoxi)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se

describe en el documento WO 05/074603, en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 5B

- 5 Una mezcla del EJEMPLO 5A (0,10 g), benzaldehído (0,029 g) y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 1 M (0,70 ml) en etanol (1,1 ml) se agitó a 130 °C durante 20 minutos en un reactor de microondas. La reacción se trató con NH_4OH 5 M (2 ml) y el precipitado se disolvió en diclorometano/IPA. La mezcla se secó (Na_2SO_4) se filtró y se condensó. El concentrado se purificó sobre gel de sílice con un sistema de purificación Intelliflash-280 con acetato de etilo/metanol. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,25 (s, 1H), 7,39-7,34 (m, 3H), 6,99-6,82 (m, 2H), 6,72-6,64 (m, 4H), 3,90-3,81 (m, 1H), 2,73-2,70 (m, 2H), 2,61-2,58 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,30-1,11 (m, 5H).

EJEMPLO 6A

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo *cis*-4-(4-(4-amino-3-yodopirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-1-metilpiperazin-2-ona con *cis*-3-yodo-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se describe en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690, en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 6B

- 20 Una mezcla del EJEMPLO 6A (0,12 g), benzaldehído (0,028 g) y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 1 M (0,68 ml) en etanol (1 ml) se agitó a 130 °C durante 20 minutos en un reactor de microondas. La reacción se trató con NH_4OH 5 M (2 ml) y el precipitado se disolvió en diclorometano/IPA. La mezcla se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó sobre gel de sílice con un sistema de purificación Intelliflash-280 con acetato de etilo/metanol/ NH_4OH . RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 13,10 (s a, 1H), 8,24-8,20 (m, 3H), 7,89-7,69 (m, 2H), 7,61-7,50 (m, 4H), 4,86-4,79 (m, 1H), 2,48-2,20 (m, 7H), 2,14 (s, 3H), 2,09-2,04 (m, 1H), 1,76-1,56 (m, 4H).

EJEMPLO 7A

- 30 Este ejemplo se preparó sustituyendo *cis*-4-(4-(4-amino-3-yodopirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-1-metilpiperazin-2-ona con *trans*-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se describe en el documento WO 05/074603, en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 7B

- 35 Una mezcla del EJEMPLO 7A (0,14 g), benzaldehído (35 mg) y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 1 M (0,95 ml) en etanol (1,5 ml), se agitó a 130 °C durante 20 minutos en un reactor de microondas. La reacción se trató con NH_4OH 5 M (2 ml) y el precipitado se disolvió en acetato de etilo/IPA. La mezcla se secó (Na_2SO_4) se filtró y se concentró. El concentrado se purificó sobre gel de sílice con un sistema de purificación Intelliflash-280 con acetato de etilo/metanol/ NH_4OH . RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 13,09 (s a, 1H), 8,25-8,20 (m, 3H), 7,83 (s a, 2H), 7,61-7,50 (m, 4H), 4,72-4,64 (m, 1H), 3,58 (s a, 4H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,09-1,94 (m, 6H), 1,52-1,43 (m, 2H).

EJEMPLO 8

- 45 Este ejemplo se preparó sustituyendo benzaldehído con 4-metilbenzaldehído en el EJEMPLO 7B. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 13,00 (s a, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,87-7,65 (m, 2H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,39 (d, 2H), 4,69-4,63 (m, 1H), 3,58 (s a, 4H), 2,40 (s a, 4H), 2,08-1,97 (m, 6H), 1,48-1,46 (m, 2H).

EJEMPLO 9

- 50 Este ejemplo se preparó sustituyendo benzaldehído con 4-clorobenzaldehído en el EJEMPLO 7B: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 13,18 (s a, 1H), 8,24-8,21 (m, 3H), 7,89-7,71 (m, 2H), 7,68-7,65 (d, 2H), 7,56-7,51 (m, 1H), 4,68 (s a, 1H), 3,60-3,57 (m, 4H), 2,44-2,27 (m, 1H), 2,10-1,97 (m, 5H), 1,54-1,45 (m, 1H).

EJEMPLO 10

- 55 Este ejemplo se preparó sustituyendo benzaldehído con 4-metoxibenzaldehído en el EJEMPLO 7B. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,92 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,84-7,64 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 4,67 (s a, 1H), 3,86 (s; 3 H), 3,58 (s a, 5H), 2,10-1,97 (m, 7H), 1,50-1,45 (2 H).

EJEMPLO 11

- 60 Este ejemplo se preparó sustituyendo benzaldehído con 3,4-diclorobenzaldehído en el EJEMPLO 7B. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 13,19 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,89-7,74 (m, 3H), 7,55 (d, 1), 4,66 (s a, 1H), 3,58 (s a, 4H), 2,41-2,34 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 6H), 1,50-1,44 (m, 2H).

EJEMPLO 12

Este ejemplo se preparó sustituyendo benzaldehído con fenilacetaldehído en el EJEMPLO 7B. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,45 (s a, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,76-7,56 (m, 2H), 7,44-7,31 (m, 5H), 7,27-7,22 (m, 1H), 4,65 (s a, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,13 (m, 4H), 2,43-2,32 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 6H), 1,52-1,41 (m, 2H).

5 EJEMPLO 13

Este ejemplo se preparó sustituyendo benzaldehído con 3-fenil-propionaldehído en el EJEMPLO 7B. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,43 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,76-7,56 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,29 (d, 4H), 7,22-7,17 (m, 1H), 4,65 (s a, 1H), 3,59-3,57 (m, 4H), 3,22-3,11 (m, 7H), 2,39-2,28 (m, 2H), 2,08-1,96 (m, 6H), 1,54-1,40 (m, 2H).

10 EJEMPLO 14

Este ejemplo se preparó sustituyendo benzaldehído con tiofen-2-il-acetaldehído (E. Winterfeldt *et al.*, Chem. Berichte 1963, 96, 3349-3358) en el EJEMPLO 7B. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,50 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,78-7,57 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,06-7,03 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 4,65 (s a, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,58 (s a, 5H), 2,44-2,30 (m, 1H), 2,12-1,93 (m, 6H), 1,54-1,40 (m, 2H).

EJEMPLO 15

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo benzaldehído con (3-clorofenil)acetaldehído, preparado como se describe en Chem. Res. Toxicol. 1996, 9, 268-276, en el EJEMPLO 7B. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,48 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,77-7,57 (m, 2H), 7,46-7,30 (m, 5H), 4,65 (s a, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,59-3,57 (m, 4H), 2,43-2,32 (m, 1H), 2,09-1,94 (m, 6H), 1,54-1,39 (m, 2H).

25 EJEMPLO 16

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo benzaldehído con 4-(clorofenil)acetaldehído, preparado como se describe en Chem. Res. Toxicol. 1996, 9, 268-276, en el EJEMPLO 7B. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,45 (s a, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,76-7,56 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 5H), 4,66 (s a, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,61-3,57 (m, 4H), 2,41-2,35 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 6H), 1,51-1,44 (m, 2H).

EJEMPLO 17

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo benzaldehído con 2-fenilpropionaldehído en el EJEMPLO 7B. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,36 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,80-7,53 (m, 2H), 7,44-7,30 (m, 5H), 7,23 (t, 1H), 4,65 (s a, 1H), 4,42 (c, 1H), 3,58 (s a, 4H), 2,35 (t, 1H), 2,07-1,96 (m, 7H), 1,74-1,71 (m, 4H), 1,50-1,43 (m, 2H).

EJEMPLO 18

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo benzaldehído con (2-clorofenil)acetaldehído en el EJEMPLO 7B. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,47 (s a, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,71-7,62 (m, 2H), 7,49-7,48 (m, 1H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,85-7,81 (m, 2H), 4,69-4,61 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,58 (s a, 4H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,07-1,95 (m, 6H), 1,50-1,42 (m, 2H).

EJEMPLO 19

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo benzaldehído con (2-fluorofenil)acetaldehído en el EJEMPLO 7B. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,49 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,75-7,56 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,58 (s a, 4H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 6H), 1,54-1,39 (m, 2H).

50 EJEMPLO 20

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo benzaldehído con (2-metilfenil)acetaldehído en el EJEMPLO 7B. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,35 (s a, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,75-7,55 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 3H), 4,69-4,60 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,58 (s a, 4H), 2,36-2,32 (s a, 4H), 2,08-1,93 (m, 6H), 1,52-1,40 (m, 2H).

EJEMPLO 21

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo benzaldehído con (3-fluorofenil)acetaldehído en el EJEMPLO 7B. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,48 (s a, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,73-7,60 (m, 2H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 1H), 4,69-4,60 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,58 (s a, 4H), 2,37-2,26 (m, 1H), 2,08-1,94 (m, 6H), 1,54-1,40 (m, 2H).

EJEMPLO 22

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo benzaldehído con (3-metilfenil)acetaldehído en el EJEMPLO 7B. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,43 (s a, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,76-7,41 (m, 3H), 7,24-7,13 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 4,71-4,59 (m,

1H), 4,17 (s, 2H), 3,58 (s a, 4H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,08-1,94 (m, 7H), 1,54-1,40 (m, 2H).

EJEMPLO 23

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo benzaldehído con (4-fluorofenil)acetaldehído en el EJEMPLO 7B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,47 (s a, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,73-7,58 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 3H), 7,18-7,15 (m, 2H), 4,68-4,62 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,58 (s a, 4H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,09-1,95 (m, 6H), 1,51-1,41 (m, 2H).

EJEMPLO 24

- 10 Este ejemplo se preparó sustituyendo benzaldehído con (4-metilfenil)acetaldehído en el EJEMPLO 7B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,40 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,75-7,54 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,69-4,60 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,39-2,32 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,07-1,95 (m, 6H), 1,53-1,42 (m, 2H).

15 EJEMPLO 25

- Este ejemplo se preparó sustituyendo benzaldehído con [3,4-diclorofenil]acetaldehído en el EJEMPLO 7B. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,47 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,77-7,66 (m, 3H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 4,68-4,61 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,58 (s a, 4H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,07-1,95 (m, 7H); 1,51-1,41 (m, 2H).

20 EJEMPLO 26

- Este ejemplo se preparó sustituyendo benzaldehído con (2,6-diclorofenil)acetaldehído en el EJEMPLO 7B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,46 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,61-7,53 (m, 3H), 7,44-7,37 (m, 2H), 4,71-4,58 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,58 (s a, 4H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,08-1,94 (m, 6H), 1,53-1,41 (m, 2H).

EJEMPLO 27A

- 30 Una mezcla de 2-(2,3-diclorofenil)etanol (0,50 g), NaHCO₃ (0,438 g) y peryodinano de Dess-Martin (1,22 g) en diclorometano (10 ml) y agua (46 ml), se agitó durante 1 hora. La mezcla se inactivó con NaHCO₃ acuoso y Na₂S₂O₃ acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó sobre gel de sílice con un sistema de purificación Intelliflash-280 con hexanos/acetato de etilo.

35 EJEMPLO 27B

- Este ejemplo se preparó sustituyendo benzaldehído con el EJEMPLO 27A en el EJEMPLO 7B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,48 (s a, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,74-7,59 (m, 3H), 7,47-7,36 (m, 3H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,58 (s a, 4H), 2,41-2,28 (m, 1H), 2,08-1,93 (m, 6H), 1,54-1,39 (m, 2H).

40 EJEMPLO 28

- 45 Una mezcla de una mezcla del EJEMPLO 7A (0,2 g) y Pd al 10 %/C (0,04 g) en metanol (20 ml) a 50 °C en un aparato de hidrogenación Parr se agitó en hidrógeno (0,41 Mpa) durante 1,5 hora. La reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró. El concentrado se purificó sobre gel de sílice con un sistema de purificación Intelliflash-280 con acetato de etilo/metanol/NH₄OH. El producto (0,13 g) y 1-fluoro-3-isotiocianatobenceno (0,051 g) en THF (4 ml) se agitaron durante 3 horas a temperatura ambiente y a 50 °C durante 2 horas, se trataron con N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,091 g), se agitaron durante 2 horas, se enfriaron y se diluyeron con agua y acetato de etilo. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó sobre gel de sílice con un sistema de purificación Intelliflash-280 con acetato de etilo/metanol/NH₄OH). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,18 (d, 1H), 9,84 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,63-7,51 (m, 2H), 7,46-7,29 (m, 4H), 6,75 (t, 1H), 4,72-4,59 (m, 1H), 3,58 (s a, 5H), 2,44-2,27 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 7H), 1,53-1,39 (m, 2H).

55 EJEMPLO 29A

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-bromo-2-nitrofenilamina con 4-bromo-2-metil-6-nitrofenilamina en el EJEMPLO 2A.

60 EJEMPLO 29B

- 65 Este ejemplo se preparó sustituyendo *cis*-4-(4-(4-amino-3-yodopirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-1-metilpiperazdin-2-ona y el EJEMPLO 2A con *trans*-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se describe en Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 y el EJEMPLO 29A, respectivamente, en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 29C

- Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 7A y benzaldehído con el EJEMPLO 29B y fenilacetaldéhído, respectivamente, en el EJEMPLO 7B. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 12,42 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,38-7,31 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 2H), 4,69-4,60 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,58 (s a, 4H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,09-1,94 (m, 6H), 1,52-1,41 (m, 2H).

EJEMPLO 30A

- Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-bromo-2-nitrofenilamina con (4-bromo-2-nitrofenil)metilamina, preparada como se describe en J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1974, 903-908, en el EJEMPLO 2A.

EJEMPLO 30B

- Este ejemplo se preparó sustituyendo *cis*-4-(4-(4-amino-3-yodopirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-1-metilpiperazdin-2-ona y el EJEMPLO 2A con *trans*-3-yodo-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se describe en Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690, y el EJEMPLO 30A, respectivamente, en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 30C

- Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 7A y benzaldehído con el EJEMPLO 30B y fenilacetaldéhído, respectivamente, en el EJEMPLO 7B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,23 (s, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,36-7,29 (m, 4H), 7,28-7,21 (m, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,58 (s a, 4H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,09-1,95 (m, 6H), 1,55-1,39 (m, 2H).

EJEMPLO 31A

- Este ejemplo se preparó sustituyendo *cis*-4-(4-(4-amino-3-yodopirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-1-metilpiperazdin-2-ona con 3-yodo-1-(4-oxociclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se describe en Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690, en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 31B

- Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 7A y benzaldehído con el EJEMPLO 31A y fenilacetaldéhído, respectivamente, en el EJEMPLO 7B.

EJEMPLO 31C

- Una mezcla del EJEMPLO 31B (0,0437 g), 3-hidroxipirrolidina (0,087 g) y NaCNBH₃ (0,031 g) en 10:1 metanol/ácido acético (3 ml) se agitó a 70 °C durante 2,5 horas y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC de fase inversa con un sistema de HPLC Shimadzu LC10 con una columna Phenomenex Luna de 10 micrómetros C18(2) 100 150x30 mm con un gradiente de acetronilo al 5-45 % en agua con TFA al 0,15 % durante 25 minutos a un caudal de 20 ml/min. El diastereómero que eluyó más temprano se aisló. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,62 & 9,71 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41-7,30 (m, 5H), 4,73 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,31 (m, 5H), 2,24 (m, 4H), 2,08 (m, 4H), 1,91 (m, 2H), 1,70 (m, 2H).

EJEMPLO 32

- Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 31. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,85 y 9,53 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,92 y 7,89 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,43-7,31 (m, 5H), 4,94 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,38 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,07-1,91 (m, 8H).

EJEMPLO 33

- Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más rápido, preparado sustituyendo 3-hidroxipirrolidina con 4-etanosulfonilpiperazina en el EJEMPLO 31C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,83 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,91-7,84 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,45-7,33 (m, 5H), 4,79 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,22 (m, 6H), 2,20 (m, 1H), 2,14 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,24 (t, 3H).

EJEMPLO 34

- Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más lento, preparado sustituyendo 3-hidroxipirrolidina con 4-etanosulfonilpiperazina en el EJEMPLO 31C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,50 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,42-7,30 (m, 5H), 4,98 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,19 (m, 6H),

2,42 (m, 2H), 2,13-1,99 (m, 6H), 1,22 (t, 3H).

EJEMPLO 35

- 5 Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más rápido, preparado sustituyendo 3-hidroxi-pirrolidina con 4-(2-metoxietil)piperazina en el EJEMPLO 31C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,30 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,42-7,32 (m, 5H), 4,75 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,59 (m, 6H), 3,40 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,06 (m, 6H), 2,11 (m, 6H), 1,70 (m, 2H).

10 EJEMPLO 36

- Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más lento, preparado sustituyendo 3-hidroxi-pirrolidina con 4-(2-metoxietil)piperazina en el EJEMPLO 31C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,35 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,45-7,33 (m, 5H), 4,94 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,61 (m, 3H), 3,48 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,19 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,07 (m, 3H), 1,91 (m, 3H).

EJEMPLO 37

- 20 Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más rápido, preparado sustituyendo 3-hidroxi-pirrolidina con (2R, 6S)-2,6-dimetilpiperazina en el EJEMPLO 31C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,20 (s a, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,44-7,25 (m, 5H), 4,76 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,11 (m, 6H), 1,73 (m, 2H), 1,26 (d, 6H).

EJEMPLO 38

- 25 Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más lento, preparado sustituyendo 3-hidroxi-pirrolidina con (2R, 6S)-2,6-dimetilpiperazina en el EJEMPLO 31C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,10 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,42-7,31 (m, 5H), 4,92 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,41 (m, 5H), 2,33 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,87 (m, 2H).

30 EJEMPLO 39

- 35 Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más rápido, preparado sustituyendo 3-hidroxi-pirrolidina con 4-acetilpiperazina en el EJEMPLO 31 C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,65 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,42-7,32 (m, 5H), 4,68 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,20 (m, 3H), 2,97 (m, 4H), 2,13 (m, 6H), 2,06 (s, 3H), 1,80 (m, 2H).

EJEMPLO 40

- 40 Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más lento, preparado sustituyendo 3-hidroxi-pirrolidina con 4-acetilpiperazina en el EJEMPLO 31C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,45 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,41-7,31 (m, 5H), 4,97 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,85 (m, 4H), 2,42 (m, 2H), 2,06 (m, 6H), 2,04 (s, 3H).

45 EJEMPLO 41

- 50 Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más rápido, preparado sustituyendo 3-hidroxi-pirrolidina con 3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-(1,2,4)triazolo-[4,3-a]pirizina, preparada como se describe en J. Med. Chem., 2005, 48, 141-151, en el EJEMPLO 31C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,31 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,43-7,34 (m, 5H), 4,76 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,06 (m, 6H), 1,68 (m, 2H).

EJEMPLO 42

- 55 Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más lento, preparado sustituyendo 3-hidroxi-pirrolidina, preparada como se describe en J. Med. Chem., 2005, 48, 141-151, con 3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro(1,2,4)triazol-(4,3-a)pirizina en el EJEMPLO 31C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,31 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,42-7,33 (m, 5H), 4,90 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,79 (m, 4H).

60 EJEMPLO 43A

- 65 A una solución de 3-yodo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se describe en Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690, ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (1,044 g), éster *terc*-butilico (2,42 g) y trifenilfosfina (2,1 g) en THF (40 ml) se le añadió DIAD (1,6 ml). La mezcla se agitó durante 18 horas, después se repartió entre acetato de etilo y salmuera. El extracto se secó, se filtró y se concentró. El concentrado se eluyó a través del tapón

de gel de sílice con acetato de etilo al 30-50 %/hexanos después metanol al 5 %/acetato de etilo. El eluyente se concentró y el concentrado se recrystalizó en diclorometano/éter.

EJEMPLO 43B

5 El EJEMPLO 43A (0,56 g) en HCl 4 M se agitó en 10 ml de dioxano a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se filtró.

EJEMPLO 43C

10 El EJEMPLO 43B (0,17 g), yodoacetamida (0,1 g), K_2CO_3 (0,35 g) y yoduro de tetrabutilamonio (0,01 g) en DMF (5 ml) se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. El concentrado se secó, se filtró y se concentró.

EJEMPLO 43D

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo *cis*-4-(4-(4-amino-3-yodopirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-1-metilpiperazin-2-ona con el EJEMPLO 43C en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 43E

25 Una mezcla del EJEMPLO 43D (0,11 g), fenilacetaldehído (0,02 ml) y $Na_2S_2O_4$ (0,09 g) en etanol (2 ml) y agua (2 ml) se agitó a 120 °C durante 20 minutos en un reactor de microondas y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC de fase inversa con un sistema HPLC Shimadzu LC10 con una columna Phenominex Luna de 10 micrómetros C18(2) 100 150x30 mm con un gradiente de acetronilo al 5-45 % en agua con TFA al 0,15 % durante 25 minutos a un caudal de 20 ml/min. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,84 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,42-7,31 (m, 5H), 5,03 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,37 (m, 4H), 2,44 (m, 2H), 2,18 (m, 2H).

EJEMPLO 44

35 Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más rápido, preparado sustituyendo 3-hidroxi-pirrolidina con piperidin-3-carboxamida en el EJEMPLO 31C. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,21 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45-7,29 (m, 5H), 7,12 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,13 (m, 6H), 1,93 (m, 2H), 1,81 (m, 3H), 1,51 (m, 1H).

EJEMPLO 45

40 Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más lento, preparado sustituyendo 3-hidroxi-pirrolidina con piperidin-3-carboxamida en el EJEMPLO 31C. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,15 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45-7,29 (m, 5H), 7,12 (s, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,97 (m, 5H), 1,76 (m, 2H), 1,48 (m, 1H).

EJEMPLO 46

45 Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más rápido, preparado sustituyendo 3-hidroxi-pirrolidina con piperidin-4-carboxamida en el EJEMPLO 31C. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,07 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,42-7,29 (m, 6H), 6,95 (s, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 2,12 (m, 6H), 2,0 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

50 Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más lento, preparado sustituyendo 3-hidroxi-pirrolidina con piperidin-4-carboxamida en el EJEMPLO 31C. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,98 (s a, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,45-7,29 (m, 6H), 6,93 (s, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,99 (m, 6H), 1,82 (m, 2H).

EJEMPLO 48A

60 Una mezcla de 3-yodo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se describe en Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690, (1 g) y NaH (0,17 g) en DMF (17 ml) se agitó durante 1 hora, se trató con 4-fluorobenzaldehído (0,45 ml), se agitó a 100 °C durante 18 horas, se enfrió, se diluyó con agua y se filtró.

EJEMPLO 48B

65 Una mezcla del EJEMPLO 48A (0,18 g), morfolina (0,44 ml) y $NaCNBH_3$ (0,16 g) en metanol/ácido acético (5/0,5 ml)

se agitó a 70 °C durante 2,5 horas y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. El extracto se secó, se filtró y se concentró. El concentrado se trituró con éter.

EJEMPLO 48C

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo *cis*-4-(4-(4-amino-3-yodopirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-1-metilpiperazin-2-ona con el EJEMPLO 48B en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 48D

10 Una mezcla del EJEMPLO 48C (0,074 g), fenilacetaldehído (0,02 ml) y Na₂S₂O₄ (0,09 g) en etanol (2 ml) y agua (2 ml) se agitó a 120 °C durante 20 minutos en un reactor de microondas y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC de fase inversa con un sistema HPLC Shimadzu LC10 con una columna Phenominex Luna de 10 micrómetros C18(2) 100 150x30 mm con un gradiente de acetronilo al 5-45 % en agua con TFA al 0,15 % durante 25 minutos a un caudal de 20 ml/min. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 10,02 (s a, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,37 (d, 2H), 8,0 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,43-7,34 (m, 5H), 4,49 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,99 (m, 4H), 3,64 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,18 (m, 1H).

EJEMPLO 49

20 Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más rápido, preparado sustituyendo 3-hidroxipirrolidina con 4-metanosulfonilpiperazina en el EJEMPLO 31C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,68 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,42-7,32 (m, 5H), 4,79 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,17 (m, 5H), 3,05 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,78 (m, 2H).

EJEMPLO 50

25 Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más lento, preparado sustituyendo 3-hidroxipirrolidina con 4-metanosulfonilpiperazina en el EJEMPLO 31C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,40 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,43-7,30 (m, 5H), 4,98 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,15 (m, 5H), 3,02 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 2,03 (m, 6H).

EJEMPLO 51A

35 El EJEMPLO 43B (0,12 g), 4-morfolinacarbonilcloruro (0,06 ml) y DIPEA (0,26 ml) en CH₃CN (10 ml) se agitaron durante 18 horas y se repartieron entre acetato de etilo y NaHCO₃. El extracto se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El concentrado se recrystalizó en éter dietílico.

EJEMPLO 51B

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo *cis*-4-(4-(4-amino-3-yodopirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-1-metilpiperazin-2-ona con el EJEMPLO 51A en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 51C

45 Una mezcla del EJEMPLO 51B (0,075 g), fenilacetaldehído (0,02 ml), y Na₂S₂O₄ (0,09 g) en etanol (2 ml) y agua (2 ml) se agitó a 120 °C durante 20 minutos en un reactor de microondas y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC de fase inversa con un sistema HPLC Shimadzu LC10 con una columna Phenominex Luna de 10 micrómetros C18(2) 100 150x30 mm con un gradiente de acetronilo al 5-45 % en agua con TFA al 0,15 % durante 25 minutos a un caudal de 20 ml/min. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,32 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,43-7,33 (m, 5H), 4,94 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,17 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,12 (m, 2H), 1,95 (m, 2H).

EJEMPLO 52A

55 A una solución de 3-yodo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se describe en Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690, (0,82 g), ácido 3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico, éster *terc*-butílico (1,17 g) y trifenilfosfina (1,65 g) en THF (40 ml) se le añadió DIAD (1,2 ml). La mezcla se agitó durante 18 horas y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. El extracto se secó, se filtró y se concentró. El concentrado se eluyó a través de un tapón de gel de sílice con acetato de etilo 30-50 %/anesnd después metanol al 5 %/acetato de etilo. El eluyente se concentró y el concentrado se recrystalizó en diclorometano/éter.

EJEMPLO 52B

65 El EJEMPLO 52A (0,54 g) en HCl 4 M se agitó en dioxano (10 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se filtró.

EJEMPLO 52C

Una mezcla del EJEMPLO 52B (0,18 g), yodoacetamida (0,1 g), K_2CO_3 (0,35 g) y yoduro de tetrabutilamonio (0,01 g) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se secó, se filtró y se concentró. El concentrado se recrystalizó en éter dietílico.

EJEMPLO 52D

Este ejemplo se preparó sustituyendo *cis*-4-(4-(4-amino-3-yodopirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-1-metilpiperazin-2-ona con el EJEMPLO 52C en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 52E

Una mezcla del EJEMPLO 52D (0,11 g), fenilacetaldehído (0,02 ml), y $Na_2S_2O_4$ (0,09 g) en etanol (2 ml) y agua (2 ml) se agitó a 120 °C durante 20 minutos en un reactor de microondas y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC de fase inversa con un sistema HPLC Shimadzu LC10 con una columna Phenomenex Luna de 10 micrómetros C18(2) 100 150x30 mm con un gradiente de acetronilo al 5-45 % en agua con TFA al 0,15 % durante 25 minutos a un caudal de 20 ml/min. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) 10,38 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,42-7,31 (m, 5H), 5,70 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,13 (m, 6H), 2,53 (m, 2H).

EJEMPLO 53

Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más rápido, preparado sustituyendo 3-hidroxi-pirrolidina con 4-(2-hidroxi-etil)piperazina en el EJEMPLO 31C. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,29 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,41-7,31 (m, 5H), 4,75 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,70 (m, 8H), 3,08 (m, 6H), 2,10 (m, 6H), 1,68 (m, 2H).

EJEMPLO 54

Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más lento, preparado sustituyendo 3-hidroxi-pirrolidina con 4-(2-hidroxi-etil)piperazina en el EJEMPLO 31C. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,31 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,42-7,32 (m, 5H), 4,92 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,51 (m, 4H), 3,12 (m, 6H), 2,35 (m, 1H), 2,07 (m, 3H), 1,87 (m, 4H).

EJEMPLO 55

Una mezcla del EJEMPLO 31B (43,7 mg) y $NaBH_4$ (0,019 g) en metanol (3 ml) se agitó durante 2,5 horas y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC de fase inversa con un sistema HPLC Shimadzu LC10 con una columna Phenomenex Luna de 10 micrómetros C18(2) 100 150x30 mm con un gradiente de acetronilo al 5-45 % en agua con TFA al 0,15 % durante 25 minutos a un caudal de 20 ml/min. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,31 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,43-7,33 (m, 5H), 4,68 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 1,95 (m, 6H), 1,42 (m, 2H).

EJEMPLO 56A

Este ejemplo se preparó sustituyendo *cis*-4-(4-(4-amino-3-yodopirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-1-metilpiperazin-2-ona con *cis*-4-cloro-5-yodo-7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-7H-pirrol(2,3-d)pirimidina, preparada como se describe en el documento WO 05/074603, en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 56B

Una mezcla del EJEMPLO 56A (0,048 g) y NH_4OH al 30 % (5 ml) en dioxano (5 ml) se agitó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 24 horas, se enfrió y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC de fase inversa.

EJEMPLO 57A

Una mezcla de 4-bromo-benceno-1,2-diamina (3 g) y ácido 3-fenilpropiónico (3,61 g) en HCl 4 N (15 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas, se enfrió y se filtró. El filtrado se agitó en un embudo de decantación con diclorometano y agua. El agua se ajustó a pH 7 con NH_4OH al 30 % y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó, se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 2:1 de hexanos/acetato de etilo.

EJEMPLO 57B

Una mezcla del EJEMPLO 57A (1,128 g), bis(pinacolato)diboro (2,86 g), acetato potásico (2,2 g) y dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-paladio (II)diclorometano (0,367 g) en DMF (24 ml) se agitó a 85 °C durante 20 horas, se

enfrió, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 1:1 de hexanos/acetato de etilo. El eluyente se concentró y el concentrado se trituró con heptano.

5 EJEMPLO 57C

Una mezcla del EJEMPLO 57B (0,435 g), *cis*-4-cloro-5-yodo-7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-7H-pirrolo(2,3-d)pirimidina, preparada como se describe en el documento WO 05/074603 (0,383 g), Na₂CO₃H₂O, (0,258 g) y *tetraquis*(trifenil-fosfina) paladio (0) (0,116 g) en DME (8 ml) y agua (4 ml) se calentó a 80 °C durante 18 horas, se enfrió y se concentró. El concentrado se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó, se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 10 %/diclorometano.

15 EJEMPLO 57D

Este ejemplo se preparó sustituyendo *cis*-4-cloro-7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-5-(2-fenil-1H-benzoimidazol-5-il)-7H-pirrol(2,3-d)pirimidina con el EJEMPLO 57C en el EJEMPLO 56B.

20 EJEMPLO 58A

A H₂SO₄ (28,9 ml) a 0 °C se le añadió una solución de nitrito sódico (22,4 g) en agua (57 ml) mientras que se mantenía la temperatura interna por debajo de 25 °C. Después, se añadió 3-bromofenol (25 g) en etanol a la mezcla mientras que se mantenía la temperatura interna por debajo de 25 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, se trató con agua y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (MgSO₄) se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5 %/hexanos.

EJEMPLO 58B

Una mezcla del EJEMPLO 58A (1 g) en etanol (23 ml) se trató con una suspensión de níquel Raney en agua (0,1 ml), se agitó durante 3 horas en hidrógeno (1 atm), se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20 %/hexanos.

35 EJEMPLO 58C

El EJEMPLO 58B (0,42 g) en THF (25 ml) se trató con isotiocianato de fenilo (0,4 ml) y se agitó durante 18 horas. La mezcla se trató con CuSO₄ (3,2 g), gel de sílice (3 g) y TEA (0,31 ml), se agitó durante 18 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 15 %/hexanos).

40 EJEMPLO 58D

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-bromo-2-nitrofenilamina con el EJEMPLO 58C en el EJEMPLO 2A.

45 EJEMPLO 58E

Este ejemplo se preparó sustituyendo con el EJEMPLO 2A y *cis*-4-(4-(4-amino-3-yodopirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-1-metilpiperazin-2-ona con el EJEMPLO 58D y *cis*-3-yodo-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se describe en Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690, respectivamente, en el EJEMPLO 2B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,22 (s, 1H), 7,73-7,70 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 6,96-6,91 (m, 1H), 4,88-4,78 (m, 1H), 2,45 (s a, 3H), 2,37-2,32 (m, 4H), 2,28 (s a, 1H), 2,25 (s a, 1H), 2,21 (s a, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,11-2,05 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,65-1,52 (m, 3H).

55 EJEMPLO 59

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A y *cis*-4-(4-(4-amino-3-yodopirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-1-metilpiperazin-2-ona con el EJEMPLO 58D y *trans*-3-yodo-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se describe en Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690, respectivamente, en el EJEMPLO 2B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 10,79 (s a, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,39 (t, 2H), 7,05 (t, 1H) 4,73-4,59 (m, 1H), 2,40-2,25 (m, 6H), 2,14 (s, 3H), 2,09-1,90 (m, 7H), 1,74 (s, 1H), 1,55-1,39 (m, 3H).

EJEMPLO 60

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A, y *cis*-4-(4-(4-amino-3-yodopirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-1-metilpiperazin-2-ona con el EJEMPLO 58D y *trans*-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-

d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se describe en el documento WO 05/074603, respectivamente, en el EJEMPLO 2B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 10,76 (s a, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,06 (t, 1H) 4,73-4,59 (m, 1H), 3,61-3,54 (m, 5H), 2,43-2,29 (m, 1H), 2,14-1,95 (m, 7H), 1,55-1,39 (m, 3H).

EJEMPLO 61

Este ejemplo se preparó sustituyendo con el EJEMPLO 2A y *cis*-4-(4-(4-amino-3-yodopirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-1-metilpiperazin-2-ona con el EJEMPLO 58D y *trans*-3-yodo-1-(4-(2-metoxietoxi)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se describe en el documento WO 05/074603, respectivamente, en el EJEMPLO 2B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 10,76 (s a, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,06 (t, 1H) 4,76-4,63 (m, 1H), 3,61-3,54 (m, 2H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,20-1,91 (m, 6H), 1,50-1,34 (m, 3H).

EJEMPLO 62

Este ejemplo se preparó sustituyendo benzaldehído con 2-cloro-6-fluorofenilacetaldehído en el EJEMPLO 7B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,51 (s a, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,73-7,55 (m, 3H), 7,48-7,36 (m, 4H), 7,35-7,26 (m, 1H), 4,72-4,58 (m, 1H), 4,40-4,35 (m, 2H), 3,62-3,53 (m, 5H), 2,42-2,29 (m, 1H), 2,11-1,92 (m, 6H), 1,57-1,37 (m, 3H).

EJEMPLO 63A

A 4-bromoindol (400 mg) en DMF (5 ml) a 0 °C se le añadió hidruro sódico oleoso al 60 % (88 mg). La mezcla se agitó durante 5 minutos, se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 10 minutos, se enfrió en un baño de hielo, se trató con 2-clorobencilbromuro, se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

EJEMPLO 63B

Una mezcla del EJEMPLO 63A (640 mg), dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno) paladio (II)diclorometano (44 mg), bis(pinacolato)diboro (1,52 g) y acetato potásico (980 mg) en DMF (8 ml) a 100 °C se agitó durante 16 horas y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. El extracto se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5 %/hexanos.

EJEMPLO 63C

Una mezcla del EJEMPLO 63B (138 mg), *cis*-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se describe en el documento WO 05/074603 (0,11 g), carbonato sódico (53 mg) y *tetraquis*(Ph₃P) paladio (0) (17 mg) en 1:1 1,2-dimetoxietano: agua (2 ml) a 130 °C se agitó durante 20 minutos en un reactor de microondas y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC (columna: phenomenex, 00F-4253-U0, 10 micrómetros, C-18, 150x30 mm; disolvente A: agua al 100 % con TFA al 0,1 %, disolvente B: acetonitrilo al 100 % con TFA al 0,1 %; gradiente B al 20-60 % durante 25 minutos). Las fracciones con producto se liofilizaron. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,63 (bs 1H), 8,33 (s, 1H), 7,52-7,58 (m, 3H), 7,22-7,36 (m, 4H), 6,76 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,77-4,88 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 3H), 3,41-3,52 (m, 4H), 3,10- 3,24 (m, 3H), 2,22-2,33 (m, 2H), 2,09-2,21 (m, 3H), 1,70-1,84 (m, 2H).

EJEMPLO 64

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-bromoindol con 6-bromoindol en el EJEMPLO 63A. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,83 (s a, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,22-7,38 (m, 3H), 6,73 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,73-4,82 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 3H), 3,66-3,75 (m, 2H), 3,37-3,50 (m, 3H), 3,17 (m a, 2H), 2,22-2,28 (m, 2H), 2,07-2,16 (m, 3H), 1,70-1,81 (m, 2H).

EJEMPLO 65

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-bromoindol con 5-bromoindol en el EJEMPLO 63A RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,86 (s a, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,56-7,63 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,74-4,83 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 3H), 3,66-3,76 (m, 2H), 3,39-3,49 (m, 2H), 3,11-3,22 (m a, 2H), 3,01-3,07 (t, 1H), 2,22-2,29 (m, 2H), 2,09-2,18 (m, 3H), 1,72-1,82 (m, 2H).

EJEMPLO 66

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-bromoindol y 2-clorobencilbromuro con 5-bromoindol y 3-

clorobencilbromuro, respectivamente, en el EJEMPLO 53A. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,71 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,64-7,69 (m, 2H), 7,31-7,44 (m, 4H), 7,20-7,25 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,72-4,83 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,38-3,49 (m, 2H), 3,10-3,22 (m a, 2H), 3,01-3,07 (t, 1H), 2,22-2,29 (m, 2H), 2,06-2,17 (m, 3H), 1,69-1,82 (m, 2H).

5

EJEMPLO 67A

Una mezcla de 2-amino-4-clorofenol (1,44 g), trietilamina (1,74 ml) y cloruro de fenilacetilo (1,32 ml) en diclorometano (30 ml) se agitó durante 16 horas y se trató con acetato de etilo y salmuera. El extracto se lavó con

10

EJEMPLO 67B

El EJEMPLO 67A (0,65 g), trifenilfosfina (980 mg) y dietilazodicarboxilato (0,59 ml) en THF (15 ml) se agitaron durante 16 horas y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20 % en hexanos.

15

EJEMPLO 67C

Una mezcla del EJEMPLO 67B (244 mg), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (16,3 mg), triciclohexilfosfina (20 mg), bis(pinacolato)diboro (383 mg) y acetato potásico (150 mg) en dioxano (4 ml) se calentó dos veces a 130 °C durante 50 minutos y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5 % en hexanos.

20

25

EJEMPLO 67D

Este ejemplo se preparó sustituyendo N-(2-clorobencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil (1,3,2)dioxaborolan-2-il)indol con el EJEMPLO 67C en el EJEMPLO 53C.

30

EJEMPLO 68A

Una mezcla de 6-bromo-1H-indazol (1 g), bis(pinacolato)diboro (3,87 g), acetato potásico (2,49 g), dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) paladio (II) (112 mg) en DMF (20 ml) se agitó a 100 °C durante 18 horas, se enfrió y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice dos veces con acetato de etilo al 15 %/hexanos.

35

40

EJEMPLO 68B

Una mezcla del EJEMPLO 68A (122 mg), carbonato potásico (415 mg) y 2-clorobencilbromuro (0,136 ml) en acetona (10 ml) se calentó a reflujo, se agitó durante 2 días y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5 %/hexanos.

45

EJEMPLO 68C

Este ejemplo se preparó sustituyendo N-(2-clorobencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2)dioxaborolan-2-il)indol con el EJEMPLO 68B en el EJEMPLO 63C. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,70 (s a, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,23-7,36 (m, 2H), 6,88 (dd, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,74-4,84 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,39-3,49 (m, 2H), 3,10-3,22 (m a, 2H), 2,20-2,29 (m, 2H), 2,08-2,17 (m, 3H), 1,792-1,82 (m, 2H).

50

55

EJEMPLO 69A

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-clorobencilbromuro con 3-clorobencilbromuro en el EJEMPLO 68B.

EJEMPLO 69B

Este ejemplo se preparó sustituyendo N-(2-clorobencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil (1,3,2)dioxaborolan-2-il)indol con el EJEMPLO 69A por en el EJEMPLO 63C. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,68 (s a, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,94-7,97 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,32-7,37 (m, 3H), 7,17-7,23 (m, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,74-4,84 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 3H), 3,66-3,76 (m, 2H), 3,39-3,50 (m, 2H), 3,11-3,22 (m a, 2H), 2,22-2,29 (m, 2H), 2,08-2,18 (m, 3H), 1,69-1,82 (m, 2H).

60

65

EJEMPLO 70

Este ejemplo se preparó 2-amino-4-clorofenol con 2-amino-5-clorofenol en el EJEMPLO 67A. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,64 (s a, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,82-7,87 (m, 1H), 7,25-7,32 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,70-4,81 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 3H), 3,66-3,76 (m, 2H), 3,39-3,49 (m, 2H), 3,08-3,24 (m a, 2H), 2,18-2,29 (m, 2H), 2,03-2,18 (m, 3H), 1,67-1,82 (m, 2H).

EJEMPLO 71A

Una mezcla del EJEMPLO 68A (73 mg), *cis*-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se describe en el documento WO 05/074603 (0,11 g), carbonato sódico (53 mg) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (17 mg) en 1:1 1,2-dimetoxietano:agua (2 ml) a 130 °C, se agitó durante 20 minutos en un reactor de microondas y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se purificó por HPLC (columna: phenomenex, 00F-4253-U0, 10 micrómetros, C-18, 150x30 mm; disolvente A; agua al 100 % con TFA al 0,1 %, disolvente B; acetonitrilo al 100 % con TFA al 0,1 %; gradiente B al 0-50 % durante 25 minutos). Las fracciones que contenían producto se liofilizaron. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 13,24 (a, 1H), 9,66 (bs 1H), 8,32 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 4,73-4,84 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,40-3,52 (m, 3H), 3,07-3,23 (m, 2H), 2,21-2,27 (m, 2H), 2,09-2,19 (m, 3H), 1,70-1,84 (m, 2H).

EJEMPLO 71B

Una mezcla del EJEMPLO 71A (20 mg), bromuro de 3-fluorobencilo (0,0072 ml) y carbonato potásico (27 mg) en acetona (5 ml) se calentó a reflujo se agitó durante 2 días y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. El extracto se lavó con salmuera, y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC (columna: phenomenex, 00F-4253-U0, 10 micrómetros, C-18, 150x30 mm; disolvente A; agua al 100 % con TFA al 0,1 %, disolvente B; acetonitrilo al 100 % con TFA al 0,1 %; gradiente B al 15-70 % durante 25 minutos). Las fracciones que contenían producto se liofilizaron.

EJEMPLO 72A

El EJEMPLO 43B (0,057 g), cloruro de metanosulfonilo (0,015 ml) y diisopropiletilamina (0,13 ml) en diclorometano (3 ml) se agitó durante 16 horas, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. El extracto se secó, se filtró y se concentró. El concentrado se recrystalizó en éter dietílico.

EJEMPLO 72B

Este ejemplo se preparó sustituyendo *cis*-4-(4-(4-amino-3-yodopirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-1-metilpiperazin-2-ona con el EJEMPLO 72A por en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 72C

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-(4-(4-amino-3-(4-amino-3-nitrofenil)pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)acetamida con el EJEMPLO 72B en el EJEMPLO 43E. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,31 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,43-7,33 (m, 5H), 4,89 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,08 (m, 2H).

EJEMPLO 73A

Una mezcla de 3-yodo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina (0,12 g), preparado como se describe en Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690, y NaH (0,02 g) en DMF (5 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, se trató con oxiranilmetil éster del ácido 4-nitro-bencenosulfónico (0,11 g), se agitó durante una agitación de 16 horas, se repartió entre acetato de etilo y salmuera y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC de fase inversa con un sistema HPLC Shimadzu LC10 con una columna Phenomenex Luna de 10 micrómetros C18(2) 100 150x30 mm con un gradiente de acetronilo al 5-45 % en agua con TFA al 0,15 % durante 25 minutos a un caudal de 20 ml/min.

EJEMPLO 73B

Como mezcla del EJEMPLO 73A (0,04 g) y morfina (0,06 ml) en etanol (3 ml) se agitó a 90 °C durante 18 horas, se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. El extracto se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

EJEMPLO 73C

Este ejemplo se preparó sustituyendo *cis*-4-(4-(4-amino-3-yodopirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-1-metilpiperazin-2-ona con el EJEMPLO 73B en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 73D

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-(4-(4-amino-3-(4-amino-3-nitrofenil)pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)acetamida con el EJEMPLO 73C en el EJEMPLO 43E. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,73 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,42-7,32 (m, 5H), 6,02 (s a, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,38 (m, 1H), 3,91 (m, 4H), 3,76 (m, 1H), 3,31 (m, 4H), 3,16 (m, 1H).

EJEMPLO 74

Este ejemplo se preparó sustituyendo benzaldehído con (2,6-difluorofenil)acetaldehído en el EJEMPLO 7B. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,52 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,72-7,56 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,16 (t, 2H), 4,71-4,59 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,61-3,55 (s a, 4H), 2,44-2,46 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 6H), 1,54-1,37 (m, 2H).

EJEMPLO 75

Este ejemplo se preparó sustituyendo benzaldehído con (3-trifluorometilfenil)acetaldehído en el EJEMPLO 7B. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,52 (s a, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,78-7,75 (m, 2H), 7,71-7,55 (m, 5H), 7,46-7,41 (m, 1H), 4,71-4,59 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,59-3,56 (s a, 4H), 2,43-2,27 (m, 1H), 2,08-1,943 (m, 6H), 1,54-1,41 (m, 2H).

EJEMPLO 76A

Una mezcla de 2,4-dimetilanilina (0,51 g), piridina (1 g), y 4-bromo-2-fluorobenzoilcloruro (1 g) en diclorometano (9 ml) se agitó durante 18 horas, se inactivó con HCl 1 N y se concentró. El concentrado se recristalizó en acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 76B

A un recipiente de microondas Milestone Microsynth se le añadieron PCl_5 (0,92 g), el EJEMPLO 76A (1,25 g) y tolueno (21 ml). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C con un tiempo de rampa de 10 minutos y un tiempo de espera de 15 minutos, se enfrió y se concentró. El concentrado se disolvió inmediatamente en THF (20 ml) y se añadió a una solución de hidrazina (1,35 g) en THF (20 ml). Esta mezcla se agitó durante tres días, se trató con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera y se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con diclorometano/metanol.

EJEMPLO 76C

Una mezcla del EJEMPLO 76B (1,3 g) y TEA (1,3 g, 12,6 ml) en acetonitrilo (42 ml) en un recipiente de microondas se agitó en un microondas Milestone Microsynth con un tiempo de rampa de 10 minutos y un tiempo de espera de 30 minutos a 170 °C, se enfrió y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida con diclorometano/metanol. El disolvente se concentró, y el concentrado se purificó por HPLC de fase inversa con CH_3CN /agua/TFA al 0,15 %.

EJEMPLO 76D

Una mezcla de bis(pinacolato)diboro (0,87 g), acetato potásico (0,84 g), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ diclorometano (0,038 g), y el EJEMPLO 76C (0,54 g) en DMF (3,5 ml) se agitó a 100 °C durante 1-3 días. La mezcla se filtró a través de un tapón de gel de sílice con acetato de etilo. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con diclorometano/metanol.

EJEMPLO 76E

Una mezcla de *trans*-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se describe en el documento WO 05/074603, (0,05 g), el EJEMPLO 76D (0,055 g), Na_2CO_3 (0,025 g), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,005 g) y DME/agua (0,34 ml/0,17 ml). La mezcla se cerró herméticamente y se agitó en un Sintetizador Personal Chemistry Smith durante 20 minutos a 150 °C, se enfrió y se concentró. El concentrado se filtró a través de un tapón de gel de sílice con acetato de etilo. El eluyente se concentró y el concentrado se purificó por HPLC de fase inversa con CH_3CN /agua/TFA al 0,15 %. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,16 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,90 (dd, 1H), 4,72-4,87 (m, 1H), 4,04 (d, 2H), 3,64-3,76 (m, 2H), 3,46 (d, 1H), 3,09-3,24 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (d, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,14 (t, 4H), 1,66-1,85 (m, 2H).

EJEMPLO 77

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4-dimetilanilina y 4-bromo-2-fluorobenzoilcloruro con 2-cloroanilina y 5-bromo-2-fluorobenzoilcloruro, respectivamente, en el EJEMPLO 76A. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,58 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,83 (dd, 1H), 7,60-7,64 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,16-7,28 (m, 1H), 6,86 (td,

1H), 4,78 (dt, 2H), 4,04 (d, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,43 (t, 3H), 3,06-3,26 (m, 2H), 2,24 (d, 2H), 2,13 (t, 3H), 1,66-1,86 (m, 2H).

EJEMPLO 78

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4-dimetilanilina y 4-bromo-2-fluorobenzoilcloruro con 3-cloroanilina y 5-bromo-2-fluorobenzoilcloruro, respectivamente, en el EJEMPLO 76A. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,34 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,29 (t, 1H), 6,85 (dd, 1,70 Hz, 1H), 4,79 (dt, 1H), 4,04 (d, 2H), 3,64-3,76 (m, 2H), 3,47 (t, 3H), 3,09-3,26 (m, 2H), 2,20-2,32 (m, 2H), 2,09-2,20 (m, 4H), 1,64-1,89 (m, 2H).

EJEMPLO 79

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4-dimetilanilina y 4-bromo-2-fluorobenzoilcloruro con 2-fluoroanilina y 5-bromo-2-fluorobenzoilcloruro, respectivamente, en el EJEMPLO 76A. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,34 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,74 (ddd, 1H), 7,52-7,63 (m, 2H), 7,39 (dt, 1H), 7,22-7,34 (m, 1H), 6,53-6,68 (m, 1H), 4,71-4,87 (m, 1H), 4,04 (d, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,35-3,54 (m, 3H), 3,07-3,28 (m, 2H), 2,26 (d, 2H), 2,08-2,20 (m, 4H), 1,69-1,86 (m, 2H).

EJEMPLO 80

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4-dimetilanilina y 4-bromo-2-fluorobenzoilcloruro con 3-nitroanilina y 5-bromo-2-fluorobenzoilcloruro, respectivamente, en el EJEMPLO 76A. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,47 (s, 1H), 9,67 (s, 2H), 8,81 (t, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,03 (ddd, 1H), 7,51-7,72 (m, 4H), 4,71-4,86 (m, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,69-3,76 (m, 2H), 3,39-3,48 (m, 3H), 3,12-3,25 (m, 2H), 2,25 (ddd, 2H), 2,15 (t, 4H), 1,69-1,86 (m, 2H).

EJEMPLO 81

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4-dimetilanilina y 4-bromo-2-fluorobenzoilcloruro con *orto*-anisidina y 5-bromo-2-fluorobenzoilcloruro, respectivamente, en el EJEMPLO 76A. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,32 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,90 (td, 1H), 6,82 (td, 1H), 4,70-4,87 (m, 1H), 4,04 (d, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,63-3,75 (m, 2H), 3,44 (t, 3H), 3,16 (c, 2H), 2,19-2,31 (m, 2H), 2,15 (t, 4H), 1,66-1,86 (m, 2H).

EJEMPLO 82

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4-dimetilanilina y 4-bromo-2-fluorobenzoilcloruro con 3-amino-6-(trifluorometil)piridina y 5-bromo-2-fluorobenzoilcloruro, respectivamente, en el EJEMPLO 76A. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,55 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,42-8,49 (m, 1H), 8,30 (s, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,59 (ddd, 1H), 4,79 (ddd, 1H), 4,04 (d, 2H), 3,65-3,75 (m, 2H), 3,46 (d, 3H), 3,12-3,25 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,08-2,20 (m, 4H), 1,69-1,85 (m, 2H).

EJEMPLO 83

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4-dimetilanilina con bencilamina en el EJEMPLO 76A. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,64 (s, 1H), 9,62 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 7,39-7,48 (m, 3H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,17-7,27 (m, 2H), 4,70-4,85 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,02 (d, 2H), 3,63-3,76 (m, 2H), 3,45 (d, 3H), 3,08-3,24 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 2H), 2,09-2,19 (m, 4H), 1,65-1,85 (m, 2H).

EJEMPLO 84

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4-dimetilanilina y 4-bromo-2-fluorobenzoilcloruro con 4-(trifluorometil)anilina y 5-bromo-2-fluorobenzoilcloruro, respectivamente, en el EJEMPLO 76A. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,43 (s, 1H), 9,72 (s, 2H), 9,52 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,57-7,65 (m, 4H), 4,72-4,86 (m, 1H), 4,04 (d, 2H), 3,64-3,78 (m, 2H), 3,39-3,47 (m, 3H), 3,08-3,26 (m, 2H), 2,21-2,31 (m, 2H), 2,09-2,21 (m, 4H), 1,66-1,87 (m, 2H).

EJEMPLO 85

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4-dimetilanilina y 4-bromo-2-fluorobenzoilcloruro con 4-*terc*-butilanilina y 5-bromo-2-fluorobenzoilcloruro, respectivamente, en el EJEMPLO 76A. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,14 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,60-7,68 (m, 2H), 7,54-7,60 (m, 1H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,25-7,34 (m, 2H), 4,79 (dt, 1H), 4,04 (d, 2H), 3,64-3,76 (m, 2H), 3,36-3,50 (m, 3H), 3,09-3,24 (m, 2H), 2,20-2,31 (m, 2H), 2,10-2,20 (m, 4H), 1,68-1,86 (m, 2H), 1,27 (s, 9H).

65

EJEMPLO 86

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4-dimetilanilina y 4-bromo-2-fluorobenzoilcloruro con 3-aminofenol y 5-bromo-2-fluorobenzoilcloruro, respectivamente, en el EJEMPLO 76A. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,16 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 7,54-7,62 (m, 1H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 1H), 6,23 (dt, 1H), 4,70-4,85 (m, 1H), 4,04 (d, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,40-3,45 (m, 3H), 3,10-3,25 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 2H), 2,09-2,20 (m, 4H), 1,64-1,86 (m, 2H).

EJEMPLO 87

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4-dimetilanilina con 2-fluoro-5-metilanilina en el EJEMPLO 76A. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,34 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,08

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4-dimetilanilina con 2,5-difluoroanilina en el EJEMPLO 76A. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,50 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,06(ddd, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,25 (ddd, 1H), 6,59-6,69 (m, 1H), 4,72-4,88 (m, 1H), 4,04 (d, 2H), 3,65-3,76 (m, 2H), 3,46 (d, 3H), 3,08-3,25 (m, 2H), 2,25 (dd, 2H), 2,15 (t, 4H), 1,67-1,89 (m, 2H).

EJEMPLO 90

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4-dimetilanilina con 4-fluoro-2-metilanilina en el EJEMPLO 76A. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,18 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,56-7,64 (m, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,94 (td, 1H), 4,71-4,89 (m, 1H), 4,04 (d, 2H), 3,69-3,84 (m, 2H), 3,48 (m, 3H), 3,08-3,25 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,20-2,31 (m, 2H), 2,07-2,20 (m, 4H), 1,67-1,89 (m, 2H).

EJEMPLO 91A

Se trató 4-bromo-*orto*-fenilenodiamina (1 g) y carbonato sódico (0,28 g) en acetato de etilo (5,5 ml) con 1,1-dicloro-1,1-dipenoximatano (1,44 g) en acetato de etilo (2,7 ml). La mezcla se agitó durante 5 horas y se filtró. El filtrado se concentró y el concentrado se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 91B

Este ejemplo se preparó sustituyendo 6-bromo-1H-indazol-3-il-(2,4-dimetilfenil)amina con EJEMPLO 91A en el EJEMPLO 76D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,46-7,52 (m, 3H), 7,38-7,44 (m, 3H), 7,31 (tt, 1H), 4,77 (ddd, 1H), 4,04 (d, 2H), 3,64-3,75 (m, 2H), 3,44 (t, 3H), 3,08-3,24 (m, 2H), 2,19-2,32 (m, 2H), 2,08-2,18 (m, 4H), 1,65-1,84 (m, 2H).

EJEMPLO 92

3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 92A

Este compuesto se preparó sustituyendo cloruro de yodoacetamida con metanosulfonilo en el EJEMPLO 43C.

EJEMPLO 92B

Este compuesto se preparó sustituyendo (*cis*)-4-(4-(4-amino-3-yodo-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-ciclohexil)-1metil-piperazin-2-ona con el EJEMPLO 92A en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 92C

Este compuesto se preparó sustituyendo el EJEMPLO 43D con el EJEMPLO 92BD en el EJEMPLO 43E. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,31 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,43-7,33 (m, 5H), 4,89 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,08 (m, 2H).

EJEMPLO 93

(*trans*)-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 93A

El producto deseado se sintetizó como se ha descrito en el EJEMPLOS 63A y 63B sustituyendo 5-bromo-indol por 4-bromoindol en el EJEMPLO 63A. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 7,99 (s, 1H), 7,17-7,52 (m, 6H), 6,59 (m, 2H), 5,53

(s, 2H), 1,30 (s, 12H).

EJEMPLO 93B

- 5 Se preparó *trans*-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina como se ha descrito en la Solicitud de Patente PTC WO 2005/074603, 224 mg, 0,5 mmol), el EJEMPLO 93A (220 mg, 0,5 mmol), carbonato sódico (106 mg, 1 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (34 mg), se colocaron en un tubo microondas y se añadieron 4 ml de DME : agua (1 : 1). Se sometió a microondas a 130 °C durante 20 minutos. Después de repartirse entre acetato de etilo y salmuera, la fase de acetato de etilo se lavó con salmuera (3 x), se secó y se purificó por HPLC para proporcionar
10 360 mg del compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,67 (s a, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,25-7,43 (m, 3H), 7,46 (dd, 1H), 7,23-7,36 (m, 2H), 6,79 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,78 (m a, 1H), 4,04 (d a, 2H), 3,70 (t a, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,17 (m a, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,08-2,17 (m a, 4H), 1,66-1,84 (a, m, 2H).

EJEMPLO 94

- 15 (*trans*)-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 94A

- 20 El producto deseado se sintetizó sustituyendo bromuro de 2-clorobencilo con bromuro de 3-fluorobencilo en el EJEMPLO 121B.

EJEMPLO 94B

- 25 El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 121B con el EJEMPLO 94A en el EJEMPLO 121C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,76 (s a, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,35-7,42 (m, 1H), 7,08-7,14 (m, 3H), 5,76 (s, 2H), 4,80 (m, 1H), 3,98-4,09 (m, 2H), 3,64-3,76 (a, t, 2H), 3,35-3,50 (m, 3H), 3,08-3,24 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 2H), 2,06-2,17 (m a, 4H), 1,68-1,83 (a, m, 2H).

EJEMPLO 95

3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 95A

- 35 Este compuesto se preparó sustituyendo éster *terc*-butílico del ácido 3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico con N-(2-hidroxi-etil)morfolina en el EJEMPLO 52A. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,20 (s, 1H); 4,38 (t, 2H); 3,47 (m, 4H); 2,72 (t, 2H); 2,40 (m, 4H).

EJEMPLO 95B

3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 45 El EJEMPLO 95A (93 mg, 0,25 mmol), el EJEMPLO 188C (85 mg, 0,15 mmol) y CsF (113 mg, 0,75 mmol) se mezclaron con DME (3 ml) y MeOH (2 ml). La mezcla se purgó con argón y se añadió Pd(PPh₃)₄ (15 mg). El recipiente cerrado herméticamente se calentó a 150 °C durante 5 minutos en un instrumento de microondas Personal Chemistry. A la mezcla de reacción se le añadió agua (10 ml) y después, la mezcla se extrajo con EtOAc. La solución de EtOAc se secó, se filtró y se concentró. El residuo se recogió en HCl 1 N (20 ml) y se lavó con EtOAc. Después, la solución acuosa se neutralizó a pH ~ 13 con NaOH ac. saturado, después se extrajo con EtOAc. La solución de EtOAc se secó, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 12,45 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,29-7,36 (m, 1H); 4,45 (t, 2H); 4,20 (s, 2H), 3,49 (m, 4H); 2,80 (t, 2H); 2,44 (m, 4H).

EJEMPLO 96

- 55 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(1-pirimidin-2-ilpiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 96A

- 60 Este compuesto se preparó sustituyendo éster *terc*-butílico del ácido 3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico con N-(2-pirimidinil)-4-hidroxi-piperidina por en el EJEMPLO 52A. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,38 (d, 2H); 8,20 (s, 1H); 6,65 (t, 1H); 4,96 (m, 1H); 4,77 (m, 2H), 3,14 (m, 2H); 1,94-1,99 (m, 4H).

EJEMPLO 96B

- 65 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(1-pirimidin-2-ilpipendin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El EJEMPLO 96A (105 mg, 0,25 mmol), el EJEMPLO 188C (85 mg, 0,15 mmol) y CsF (113 mg, 0,75 mmol) se mezclaron con DME (3 ml) y MeOH (2 ml). La mezcla se purgó con argón y se añadió Pd(PPh₃)₄ (15 mg). El recipiente cerrado herméticamente se calentó a 150 °C durante 5 minutos en un instrumento de microondas Personal Chemistry. La mezcla de reacción se sometió a tratamiento acuoso y el producto en bruto se purificó por HPLC en fase inversa usando un TFA tamponado de fase móvil, dando la sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. 111 mg, rendimiento del 85 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,42 (s, 1H); 8,40 (d, 2H); 7,94 (s, 1H); 7,87 (d, 1H); 7,75 (dd, 1H); 7,40-7,45 (m, 5H); 5,09-5,15 (m, 1H); 4,82 (m, 2H); 3,16-3,23 (m, 2H); 2,05-2,11 (m, 4H).

10 EJEMPLO 97

(*trans*)-3-(2-(2,3-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 7 sustituyendo benzaldehído con 2,3-difluorofenilacetaldéhído en el EJEMPLO 7B. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,67 - 7,19 (m, 8 H), 4,65 (m, 1 H), 4,32 (s, 2 H), 3,60 (s a, 4 H), 2,51 (s a, 4 H), 2,00 (m, 7 H), 1,50 (m, 2 H).

EJEMPLO 98

20 (*trans*)-3-(2-[3,4-difluorobencil]-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 7 sustituyendo benzaldehído con 3,4-difluorofenilacetaldéhído en el EJEMPLO 7B. EM ((+)-IEN) 545,3 m/z (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,49 - 7,21 (m, 8 H), 4,65 (m, 1 H), 4,24 (s, 2 H), 3,58 (s a, 4 H), 1,99 (m, 7 H), 1,47 (m, 2 H).

25 EJEMPLO 99

(*trans*)-3-(2-(3,5-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

30 Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 7 sustituyendo benzaldehído con 3,5-difluorofenilacetaldéhído en el EJEMPLO 7B. EM ((+)-IEN) 545,4 m/z (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) (s a, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,72 - 7,10 (m, 8 H), 4,65 (m, 1 H), 4,28 (s, 2 H), 3,58 (s a, 4 H), 2,00 (m, 7 H), 1,47 (m, 2 H).

EJEMPLO 100

35 (*trans*)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-((2-(metilsulfonil)etil)amino)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo 3-hidroxi prolina con 2-(metanosulfonil)etilamina en el EJEMPLO 31C. El isómero que eluyó más temprano se aisló. EM (IEN) m/e 545 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (s a, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,41-7,33 (m, 5H), 4,76 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,64 (m, 2H).

EJEMPLO 101

45 (*cis*)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-((2-(metilsulfonil)etil)amino)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

50 Este compuesto se obtuvo como el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 100. EM (IEN) m/e 545 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (s a, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,40-7,32 (m, 5H), 4,90 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,41 (m, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,33 (m, 3H), 1,98 (m, 5H).

EJEMPLO 102

55 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

60 Este ejemplo se preparó con una mezcla de diastereómeros sustituyendo 3-hidroxi prolina con dioxotiomorfolina en el EJEMPLO 31C. EM (IEN) m/e 557 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,43-7,33 (m, 5H), 4,95 & 4,73 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,37 (m, 9H), 2,32 (m, 2H), 2,07 (m, 3H), 1,85-1,71 (m, 3H).

EJEMPLO 103

3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-((2-(metilsulfonil)etil)amino)metil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

65 EJEMPLO 103A

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-(metanosulfonyl)etilamina con morfolina en el EJEMPLO 48B.

EJEMPLO 103B

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo (*cis*)-4-(4-(4-amino-3-yodo-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-ciclohexil)-1 metil-piperazin-2-ona con el EJEMPLO 103A en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 103C

- 10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 48C con el EJEMPLO 103B en el EJEMPLO 48D. EM (IEN) m/e 553 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 (s a, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,36 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,41-7,33 (m, 5H), 4,42 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,43 (m, 4H), 3,15 (s, 3H).

EJEMPLO 104

- 15 (*trans*)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol

EJEMPLO 104A

- 20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 7A y benzaldehído, con el EJEMPLO 31A y 2-fluorofenilacetaldehído respectivamente, en el EJEMPLO 7B.

EJEMPLO 104B

- 25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 31B y 3-hidroxi-pirrolidina con el EJEMPLO 104A y 1-(2-hidroxietil)piperazina, respectivamente, en el EJEMPLO 31C. El diastereómero que eluyó más rápido se aisló. EM (IEN) m/e 570 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,71-3,61 (m, 8H), 3,11 (m, 5H), 2,11 (m, 6H), 1,70 (m, 2H).

EJEMPLO 105

- 35 (*cis*)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol

Este ejemplo es el isómero que eluyó en el EJEMPLO 104. EM (IEN m/e 570 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,71-3,56 (m, 8H), 3,10 (m, 5H), 2,35 (m, 2H), 2,07 (m, 3H), 1,85 (m, 3H).

EJEMPLO 106

(*trans*)-3-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 7 sustituyendo benzaldehído con 2-cloro-3-fluorobenzaldehído en el EJEMPLO 7B. (IEN(+)) m/e 547 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,98 (s a, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,88-7,85 (m a, 1H); 7,83-7,78 (m, 2H); 7,63-7,54 (m, 3H); 4,67 (m, 1H); 3,60-3,57 (m a, 5H); 2,45-2,34 (m, 2H); 2,09-1,96 (m, 8H) 1,53-1,44 (m, 2H).

EJEMPLO 107

(*trans*)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-{2-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-benzoimidazol-6-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 7 sustituyendo benzaldehído con 2-(3-(trifluorometil)fenil)acetaldehído en el EJEMPLO 7B. (IEN(+)) m/e 577 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,52 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,70-7,56 (m, 5H); 7,43 (d, 1H); 4,65 (m, 1H); 4,35 (s, 2H); 3,57 (m, 4H); 2,43-2,31 (m, 2H); 2,08-1,95 (m, 7H); 1,50-1,41 (m, 2H).

EJEMPLO 108

N-{4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil}metanosulfonamida

EJEMPLO 108A

Este compuesto se preparó sustituyendo el EJEMPLO 31B con el EJEMPLO 31A y 3-hidroxipirrolidina con acetato amónico en el EJEMPLO 31C. EM (IEN) m/e 359 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,21 (s, 1H), 7,84 (m, 4H), 4,74 & 4,60 (m, 1H), 3,36 & 3,17 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,02 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,54 (m, 1H).

5 EJEMPLO 108B

Este compuesto se preparó sustituyendo el EJEMPLO 43B con el EJEMPLO 108A en el EJEMPLO 72A. EM (IEN) m/e 437 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,19 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 4,68 - 4,52 (m, 1H), 3,35 & 3,25 (m, 1H), 2,93 & 2,94 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,16 (m, 1H).

10 EJEMPLO 108C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 188C con el EJEMPLO 63B y el EJEMPLO 108B con (*cis*)-3-yodo-1-{4-morfolin-4-il-ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, respectivamente en el EJEMPLO 63C. EM (IEN) m/e 517 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,43-7,33 (m, 5H), 7,11 (d, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,17 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,15-1,95 (m, 6H), 1,51 (m, 2H).

EJEMPLO 109

20 4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexilcarbamato de etilo

EJEMPLO 109A

25 Este compuesto se preparó sustituyendo el EJEMPLO 43B con el EJEMPLO 108A y cloruro de metanosulfonilo con cloroformiato de etilo en el EJEMPLO 72A.

EJEMPLO 109B

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 63B con el EJEMPLO 188C y (*cis*)-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina con el EJEMPLO 109A, respectivamente en el EJEMPLO 63C. EM (IEN) m/e 511 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 5H), 4,71 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 2,0 (m, 5H), 1,78 (m, 2H), 1,40 (m, 1H), 1,15 (m, 3H).

EJEMPLO 110

35 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-{1-(2-(metilsulfonil)etil)pirrolidin-3-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina

EJEMPLO 110A

40 Este compuesto se preparó sustituyendo yodoacetamida con vinilsulfona de metilo en el EJEMPLO 52C. EM (IEN) m/e 437 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20 (s, 1H), 5,31 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,98 (m, 1H), 2,85 (m, 4H), 2,68 (m, 1H), 2,34-2,19 (m, 2H).

EJEMPLO 110B

45 Este compuesto se preparó sustituyendo (*cis*)-4-(4-(4-amino-3-yodo-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-ciclohexil)-1 metil-piperazin-2-ona con el EJEMPLO 110A en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 110C

50 Este compuesto se preparó sustituyendo el EJEMPLO 52D con el EJEMPLO 110B en el EJEMPLO 52E. EM (IEN) m/e 517 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84(d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,40-7,31 (m, 5H), 5,71 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,71-3,43 (m, 8H), 3,12 (s, 3H), 2,57 (m, 2H).

55 EJEMPLO 111

3-(2-(2-fluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-{1-(2-(metilsulfonil)etil)pirrolidin-3-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina

60 Este compuesto se preparó sustituyendo el EJEMPLO 52D con el EJEMPLO 110B y fenilacetaldehído con 2-fluorofenilacetaldehído en el EJEMPLO 52E. EM (IEN) m/e 535 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75(d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 5,72 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,70-3,51 (m, 8H), 3,12 (s, 3H), 2,57 (m, 2H).

EJEMPLO 112

65 (*trans*)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-{4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-

4-amina

Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más rápido como se ha descrito en el EJEMPLO 31 sustituyendo 3-hidroxipirrolidina con 4-(3-metoxipropil)piperazina en el EJEMPLO 31C. EM (IEN) m/e 580 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,28 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,41-7,33 (m, 5H), 4,75 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,52-3,36 (m, 6H), 3,25 (s, 3H), 2,98-2,85 (m, 6H), 2,09 (m, 6H), 1,83 (m, 2H), 1,66 (m, 2H).

EJEMPLO 113

(*cis*)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-{4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 112. EM (IEN) m/e 580 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,41-7,33 (m, 5H), 4,90 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,52-3,36 (m, 6H), 3,23 (s, 3H), 2,98-2,85 (m, 6H), 2,34 (m, 2H), 2,07 (m, 3H), 1,84 (m, 5H).

EJEMPLO 114

(*trans*)-3-(1-bencil-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 114A

El producto deseado se sintetizó sustituyendo bromuro de 2-fluorobencilo con bromuro de bencilo en el EJEMPLO 21 0A.

EJEMPLO 114B

trans-3-Yodo-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina preparado como se ha descrito en la Solicitud de Patente PTC del documento WO 2005/074603, 112 mg, 0,25 mmol), el EJEMPLO 114A (126 mg, 0,3 mmol), carbonato sódico (53 mg, 0,5 mmol) y Pd((PPh₃)₄) (17 mg, 0,0007 mmol), se colocaron en un tubo de microondas y se añadieron 2 ml de DME : agua (1 : 1). Se sometió a microondas a 130 °C durante 20 minutos. Después de repartirse entre acetato de etilo y salmuera, la fase de acetato de etilo se lavó con salmuera (3 x), se secó y se purificó por el método de HPLC. Se obtuvieron 60 mg del compuesto del título. EM : IEN(+) m/e 508,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,60 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,62-7,66 (m, 2H), 7,25-7,41 (m, 6H), 6,62 (d, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,76 (m a, 1H), 4,03 (d a, 2H), 3,46 (m a, 2H), 3,07-3,24 (m, 3H), 2,19-2,29 (m, 2H), 2,06-2,17 (m a, 4H), 1,66-1,83 (a, m, 2H).

EJEMPLO 115

(*trans*)-3-(1-(2-metilbencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina EJEMPLO 115A

El producto deseado se sintetizó sustituyendo bromuro de 2-fluorobencilo con bromuro de 2-metilbencilo en el EJEMPLO 210A.

EJEMPLO 115B

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 114A con el EJEMPLO 115A en el EJEMPLO 114B. EM: IEN(+) m/e 522,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,68 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,54-7,67 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,15-7,26 (m, 2H), 7,10(t, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,78 (m a, 1H), 4,04 (d a, 2H), 3,70 (m a, 2H), 3,45 (m, 3H), 3,16 (a, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,19-2,30 (m,), 2,08-2,19 (m a, 4H), 1,69-1,84 (a, m, 2H).

EJEMPLO 116

(*trans*)-3-(1-(3-metilbencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 116A

El producto deseado se sintetizó sustituyendo bromuro de 2-fluorobencilo con bromuro de 3-metilbencilo en el EJEMPLO 210A.

EJEMPLO 116B

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 114A con el EJEMPLO 116A en el EJEMPLO 114B. EM: IEN(+) m/e 522,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,69 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,03-7,12 (m, 3H), 6,62 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,76 (m a, 1H), 4,04 (d a, 2H), 3,70 (m a,

2H), 3,09-3,24 (m, 3H), 2,19-2,30 (m, 5H incluye =2,26, s, 3H), 2,08-2,18 (m a, 4H), 1,69-1,85 (a, m, 2H).

EJEMPLO 117

5 *(trans)*-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 114A con el EJEMPLO 210A en el EJEMPLO 114B. EM: IEN(+) m/e 526,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,61 (s a, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,13-7,16(m, 2H), 6,62 (d, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,76 (m a, 1H), 4,04 (d a, 2H), 3,69 (m a, 2H), 3,09-3,25 (a, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,19-2,29 (m,), 2,07-2,17 (m a, 4H), 1,67-1,83 (a, m, 2H).

EJEMPLO 118

15 *(trans)*-3-(1-(3-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 118A

20 El producto deseado se sintetizó sustituyendo bromuro de bromuro de 2-fluorobencilo con 3-fluorobencilo en el EJEMPLO 210A.

EJEMPLO 118B

25 El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 114A con el EJEMPLO 118A con en el EJEMPLO 114B. EM: IEN(+) m/e 526,3 (M+H)⁺RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,66 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,63-7,67 (m, 2H), 7,34-7,43 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,06-7,13 (m, 3H), 6,64 (d, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,76 (m a, 1H), 4,04 (d a, 2H), 3,69 (m a, 2H), 3,08-3,24 (m, 3H), 2,19-2,30 (m, 2H), 2,07-2,18 (m a, 4H), 1,67-1,84 (a, m, 2H).

EJEMPLO 119

30 *(trans)*-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-{1-(2-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 119A

35 El producto deseado se sintetizó sustituyendo bromuro de 2-fluorobencilo con bromuro de 3-fluorobencilo en el EJEMPLO 210A.

EJEMPLO 119B

40 El producto deseado se sintetizó por sustituyendo el EJEMPLO 114A con el EJEMPLO 119A en el EJEMPLO 114B. EM: IEN(+) m/e 576,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,66 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82-7,85 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,51-7,54 (m, 2H), 7,24 (s, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,77 (m a, 1H), 4,04 (d a, 2H), 3,69 (m a, 2H), 3,36-3,51 (m, 3H), 3,08-3,24 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 2H), 2,07-2,17 (m a, 4H), 1,69-1,83 (a, m, 2H).

EJEMPLO 120

(trans)-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 120A

El producto deseado se sintetizó sustituyendo bromuro de 2-clorobencilo con bromuro de 2-fluorobencilo en el EJEMPLO 121B.

EJEMPLO 120B

60 El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 121B con el EJEMPLO 120A en el EJEMPLO 121C. EM: IEN(+) m/e 527,4 (M+H)⁺; IEN(+) m/e 525,6 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,69 (s a, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,55-7,66 (m, 1H), 7,34-7,41 (m, 1H), 6,93 (dd, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,79 (m, 1H), 3,35-3,50 (m, 4H), 3,07-3,24 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 2H), 2,06-2,17 (m a, 4H), 1,68-1,83 (a, m, 2H).

EJEMPLO 121

(trans)-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

65

EJEMPLO 121A

Una solución de 5-bromo-1H-indazol (1,00 g, 5,08 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,87 g, 15,24 mmol), acetato potásico (KOAc, 2,49 g, 25,40 mmol) y PdCl₂(dppf) (112 mg, 0,152 mmol) en 20 ml de DMF se agitó a 100 °C durante 1^o1 h. Se añadió EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera (x4), se secó sobre MgSO₄. Después de la evaporación a sequedad, el residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10 % en hexano para producir 1,2 g. EM: DCI(+) m/e 245,0 (M+H)⁺; m/e 262,1 (M+NH₄)⁺

EJEMPLO 121B

El EJEMPLO 121A (122 mg, 0,5 mmol) y carbonato potásico (415 mg, 3 mmol) se añadieron a 10 ml de acetona. Se añadió bromuro de 2-clorobencilo bromuro (130 l, 1 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 días. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se secó.

EJEMPLO 121C

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 114A con el EJEMPLO 121B en el EJEMPLO 114B. EM: IEN(+) m/e 543,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,69 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,25-7,38 (m, 2H), 6,93 (dd, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,79 (m, 1H), 3,64-3,77 (t a, 4H), 3,35-3,50 (m, 4H), 3,07-3,24 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 2H), 2,06-2,17 (m a, 4H), 1,67-1,83 (a, m, 2H).

EJEMPLO 122

(*trans*)-3-(1-(3-clorobencil)-1H-indazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 122A

El producto deseado se sintetizó sustituyendo bromuro de 2-clorobencilo con bromuro de 3-clorobencilo en el EJEMPLO 121B.

EJEMPLO 122B

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 121B con el EJEMPLO 122A en el EJEMPLO 121C. EM: IEN(+) m/e 543,3 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 541,5 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,70 (s a, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,36-7,37 (m, 3H), 7,22-7,27 (m, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,79 (m, 1H), 4,00-4,09 (m, 2H), 3,64-3,76 (a, t, 2H), 3,35-3,50 (m, 3H), 3,08-3,24 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 2H), 2,06-2,17 (m a, 4H), 1,68-1,83 (a, m, 2H).

EJEMPLO 123

(*trans*)-3-(1-bencil-1H-indazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 123A

El producto deseado se sintetizó sustituyendo bromuro de 2-clorobencilo con bromuro de bencilo en el EJEMPLO 121B.

EJEMPLO 123B

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 121B con el EJEMPLO 123A en el EJEMPLO 121C. EM: IEN(+) m/e 509,3 (M+H)⁺; IEN(+) m/e 507,5 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,64 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,90 (d, 1H); 7,68 (dd, 1H), 7,55-7,64 (m, 1H), 7,21-7,36 (m, 4H), 5,72 (s, 2H), 4,79 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 2H), 3,37-3,50 (m, 3H), 3,10-3,24 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 2H), 2,06-2,17 (m a, 4H), 1,68-1,83 (a, m, 2H).

EJEMPLO 124

3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-{1-(2-(metilsulfonyl)etil)piperidin-4-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 124A

Este compuesto se preparó sustituyendo yodoacetamida con vinilsulfona de metilo en el EJEMPLO 43C. EM (IEN) m/e 451 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) d 8,19 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,01 (m, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,21-2,02 (m, 4H), 1,86 (m, 2H).

EJEMPLO 124B

Este compuesto se preparó sustituyendo (*cis*)-4-(4-(4-amino-3-yodo-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-ciclohexil)-1metil-piperazin-2-ona con el EJEMPLO 124A en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 124C

- 5 Este compuesto se preparó sustituyendo el EJEMPLO 43D con el EJEMPLO 92B en el EJEMPLO 43E. EM (IEN) m/e 531 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,65 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40-7,31 (m, 5H), 5,04 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,39 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,25 (m, 4H).

10 EJEMPLO 125

3-(2-(2-fluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-{(2-(metilsulfonyl)etil)piperidin-4-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 15 Este compuesto se preparó sustituyendo el EJEMPLO 43D con el EJEMPLO 92B y fenilacetaldehído con 2-fluorofenilacetaldehído en el EJEMPLO 43E. EM (IEN) m/e 549 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,39 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,25 (m, 4H).

EJEMPLO 126

- 20 (*trans*)-3-(1-(ciclohexilmetil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 126A

- 25 El producto deseado se sintetizó sustituyendo bromuro de 2-fluorobencilo con bromometilciclohexano en el EJEMPLO 210A.

EJEMPLO 126B

- 30 El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 114A con el EJEMPLO 126A en el EJEMPLO 114B. EM: IEN(+) m/e 514,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 512,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,66 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,35-7,52 (m, 4H), 6,71 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 4,77 (m a, 1H), 4,02-4,08 (m, 4H), 3,05-3,26 (m, 3H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,07-2,18 (m a, 4H), 1,51-1,89 (m, 7H), 0,97-1,22 (m, 4H).

35 EJEMPLO 127

(*trans*)-3-(1-ciclopentil-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 127A

- 40 El producto deseado se sintetizó sustituyendo bromuro de 2-fluorobencilo con bromociclopentano en el EJEMPLO 210A.

EJEMPLO 127B

- 45 El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 114A con el EJEMPLO 127A en el EJEMPLO 114B. EM: IEN(+) m/e 486,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,66 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,07-3,25 (m, 2H), 2,08-2,31 (m, 8H), 1,67-1,95 (m, 8H).

50 EJEMPLO 128

(*trans*)-3-(1-(2,3-difluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

55 EJEMPLO 128A

El producto deseado se sintetizó sustituyendo bromuro de 2-fluorobencilo con bromuro de 2,3-difluorobencilo en el EJEMPLO 210A.

60 EJEMPLO 128B

- 65 El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 114A con el EJEMPLO 128A en el EJEMPLO 114B. EM: IEN(+) m/e 544,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 542,3 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,69 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,12-7,20 (m, 1H), 6,91-6,97 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,46 (m, 3H), 3,09-3,24 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 2H), 2,07-2,18 (m, 4H), 1,67-1,84 (m, 2H).

EJEMPLO 129

(*trans*)-3-(1-(2,5-difluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

5 EJEMPLO 129A

El producto deseado se sintetizó sustituyendo bromuro de 2-fluorobencilo con bromuro de 2,5-difluorobencilo en el EJEMPLO 210A.

10 EJEMPLO 129B

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 114A con el EJEMPLO 129A en el EJEMPLO 114B. EM: IEN(+) m/e 544,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 542,3 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,74 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,29-7,36 (m, 1H), 7,16-7,24 (m, 1H), 6,93-6,99 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,04 (m.), 3,70 (m, 2H), 3,46 (m, 3H), 3,08-3,24 (m, 2H), 2,20-2,29 (m, 2H), 2,07-2,18 (m, 4H), 1,67-1,84 (m, 2H).

EJEMPLO 130

¶

20 (*trans*)-3-(1-(2,6-difluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 130A

El producto deseado se sintetizó sustituyendo bromuro de 2-fluorobencilo con bromuro de 2,6-difluorobencilo en el EJEMPLO 210A.

EJEMPLO 130B

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 114A con el EJEMPLO 130A en el EJEMPLO 114B. EM: IEN(+) m/e 544,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 542,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,69 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,42-7,52 (m, 3H), 7,13-7,22 (m, 2H), 6,59 (d, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,04 (m.), 3,70 (m, 2H), 3,46 (m, 3H), 3,08-3,26(m, 2H), 2,19-2,29 (m, 2H), 2,07-2,18 (m, 4H), 1,70-1,84 (m, 2H).

EJEMPLO 131

35

(*trans*)-3-(1-(2,5-diclorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 131A

El producto deseado se sintetizó sustituyendo bromuro de 2-fluorobencilo con bromuro de 2,5-diclorobencilo en el EJEMPLO 210A.

EJEMPLO 131B

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 114A con el EJEMPLO 131A en el EJEMPLO 114B. EM: IEN(+) m/e 576,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 574,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,70 (s a, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,58-7,63 (m, 2H); 7,34-7,53 (m,3H), 6,77 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,04 (m.), 3,70 (m, 2H), 3,46 (m, 3H), 3,08-3,76(m, 2H), 2,19-2,30 (m, 2H), 2,06-2,18 (m, 4H), 1,69-1,84 (m, 2H).

50 EJEMPLO 132

(*trans*)-3-(1-(2,6-diclorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 132A

55

El producto deseado se sintetizó sustituyendo bromuro de 2-fluorobencilo con bromuro de 2,6-diclorobencilo en el EJEMPLO 210A.

EJEMPLO 132B

60

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 114A con el EJEMPLO 132A en el EJEMPLO 114B. EM: IEN(+) m/e 576,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,67 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,61-7,64 (m, 2H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,04 (m.), 3,70 (m.), 3,46 (m, 3H), 3,09-3,26(m, 2H), 2,19-2,31 (m, 2H), 2,07-2,18 (m, 4H), 1,66-1,84 (m, 2H).

65

EJEMPLO 133

(*trans*)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(2-(fenilsulfonyl)-1H-benzimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

5 EJEMPLO 133A

5-bromo-2-cloro-1H-benzo(d)imidazol

10 A un matraz de 1 litro se le añadió 2-clorobenzoimidazol (25,7 g, 0,169 mol) y DMF (0,8 l). A la solución en agitación se le añadió lentamente N-bromosuccinimida (33,0 g, 0,185 mol) y la reacción se dejó en agitación durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió 1 l de acetato de etilo y los orgánicos se lavaron 2 veces con 0,5 litros de agua. La fracción orgánica se lavó con 0,5 l de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se redujo al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. (DCI(+)) m/e 231,233 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 13,47 (s a, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H).

15 EJEMPLO 133B

5-bromo-2-(fenilsulfonyl)-1H-benzo(d)imidazol

20 El EJEMPLO 133A (0,5 g, 2,16 mmol), sal sódica del ácido bencenosulfónico (0,71 g, 4,32 mmol) y DMF (2,2 ml) se calentaron a 170 °C durante 20 min en un reactor de microondas. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo y los orgánicos se lavaron 2X con agua y salmuera. La fracción orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se redujo al vacío. El residuo se purificó usando HPLC de fase inversa y se criodesecaron para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. (IEN(+)) m/e 337, 339 (M+H)⁺; (IEN(-)) m/e 335, 337 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 14,36 (s a, 1H), 8,11-8,00 (m, 2H), 7,85-7,65 (m, 4H), 7,63 (s a, 1H), 7,51 (d, 1H).

25 EJEMPLO 133C

2-(fenilsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo(d)imidazol

30 En un vial de 20 ml vial se colocó el EJEMPLO 133B (0,328 g, 0,97 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,493 g, 1,94 mmol), acetato potásico (0,476 g, 4,85 mmol), aducto de diclorometano y dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (0,042 g, 0,058 mmol) y DMF (2 ml). La reacción se calentó a 100 °C durante una noche hasta que la reacción se completó por CLEM. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y los orgánicos resultantes se lavaron con agua, después con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se redujeron al vacío. El residuo se purificó usando HPLC de fase inversa y se criodesecaron para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. (IEN(+)) m/e 385 (M+H)⁺.

40 EJEMPLO 133D

1-((1*r*,4*r*)-4-morfolinociclohexil)-3-(2-(fenilsulfonyl)-1H-benzo(d)imidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

45 A un vial de microondas se le colocó 3-yodo-1-((1*r*,4*r*)-4-morfolinociclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,075 g, 0,175 mmol), el EJEMPLO 133C (0,037 g, 0,35 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,006 g, 0,009 mmol), DME 11,4 ml y agua (0,7 ml). La mezcla se irradió a 130 °C durante 20 minutos en un horno microondas, después se dejó enfriar. El disolvente se redujo al vacío usando HPLC de fase inversa y el residuo se criodesecó para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. (IEN(+)) m/e 559 (M+H)⁺; (IEN(-)) m/e 557 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,62 (s a, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,12-8,06 (m, 2H), 7,89-7,77 (m, 3H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 4,85-4,70 (m, 1H), 4,03 (dd, 2H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,24-3,08 (m, 3H), 2,29-2,18 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,75 (s, 2H).

50 EJEMPLO 134

(*trans*)-2-(4-(4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol

55 EJEMPLO 134A

60 3-yodo-1-(4-oxo-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina preparado como se ha descrito en A. F. Burchat *et al.* Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 (178,5 mg, 0,5 mmol), el EJEMPLO 93A (220 mg, 0,6 mmol), carbonato sódico (106 mg, 1 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (34 mg, 0,0015 mmol) se mezclaron en 4 ml de DME : agua (1:1) y se sometieron a calentamiento por microondas a 130 °C durante 20 minutos. Después de repartirse entre EtOAc y salmuera, la fase de acetato de etilo se lavó con salmuera (x 3), se secó sobre MgSO₄. Después de la filtración, el filtrado se evaporó a sequedad para producir 140 mg del compuesto del título.

65 EJEMPLO 134B

El EJEMPLO 134A (47 mg, 0,1 mmol) y 1-(2-hidroxietil)piperazina (123 l, 1 mmol) se agitaron en 2 ml de metanol y 0,2 ml de ácido acético a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió cianoborohidruro sódico (31 mg, 0,5 mmol) y se agitó a 70 °C durante 1 hora. Después de repartirse entre EtOAc y bicarbonato sódico saturado, la fase de acetato de etilo se lavó con salmuera (x 3), se secó sobre MgSO₄. Después de la filtración, el filtrado se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC. El diastereómero que eluyó más rápido se aisló, proporcionando 4 mg del compuesto del título. EM: IEN(+) m/e 585,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,27 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,52-7,60 (m, 3H), 7,41 (dd, 1H), 7,31-7,38 (dt, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,04 (m.), 2,73 (m, 2H), 2,57-2,61 (m, 2H), 2,41-2,25 (m, 1H), 2,25-2,28 (m, 1H), 2,02-2,15 (m, 8H).

EJEMPLO 135

(*trans*)-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 135A

El producto deseado se sintetizó sustituyendo 5-bromo-1H-indazol con el 6-bromo-1H-indazol en el EJEMPLO 121A.

EJEMPLO 135B

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 121 A con el EJEMPLO 135A y bromuro de 2-clorobencilo con bromuro de 2-fluorobencilo en el EJEMPLO 121B.

EJEMPLO 135C

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 114A con el EJEMPLO 135A en el EJEMPLO 114B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,53 (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,79 (m, 1H), 3,35-3,50 (m, 4H), 3,07-3,24 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 2H), 2,06-2,17 (m a, 4H), 1,68-1,83 (a, m, 2H).

941297 EJEMPLO 136 Megumi Kawai

3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-{4-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se sintetizó como una mezcla de diastereómeros sustituyendo 1-(2-hidroxietil)piperazina con 1-(2-etoxietil)piperazina en el EJEMPLO 134B. EM: IEN(+) m/e 613,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 611,4 (M-H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,29 (s, 0,6H), 8,28 (s, 0,4H), 7,84-7,89 (m, 1H), 7,51-7,60 (m, 3H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,30-7,36 (dt, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,91 (m, 0,6H), 4,73 (m, 0,4H), 3,76 (t, 3H), 3,07-3,17 (m), 2,73 (m, 2H), 2,57-2,61 (m, 2H), 2,41-2,25 (m, 1H), 2,25-2,28 (m, 1H), 2,02-2,15 (m, 6H), 1,62-1,95 (m, 2H), 1,09-1,17 (m, 3H).

941303 EJEMPLO 137 Megumi Kawai

(*cis*)-2-(4-(4-{4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)etanol

Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 134B. EM: IEN(+) m/e 585,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,29 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,52-7,60 (m, 3H), 7,41 (dd, 1H), 7,31-7,38 (dt, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,91 (m, 1H), 3,68 (m.), 2,73 (m, 2H), 2,25-2,40 (m, 4H), 2,02-2,15 (m, 2H), 1,71-1,95 (m, 6H).

EJEMPLO 138

4-{4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexanol

El EJEMPLO 134A (47 mg, 0,1 mmol) y cianoborohidruro sódico (31 mg, 0,5 mmol) se agitaron en 2 ml de metanol y 0,2 ml de ácido acético a 70 °C durante 1 hora. Después de repartirse entre EtOAc y bicarbonato sódico saturado, la fase de acetato de etilo se lavó con salmuera (x 3), se secó sobre MgSO₄. Después de la filtración, el filtrado se evaporó a sequedad y después se purificó por HPLC. EM: IEN (+) m/e 473,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,31 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,52-7,59 (m, 3H), 7,41 (dd, 1H), 7,31-7,38 (dt, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,69 (m, 1H), 1,92-2,08 (m, 6H).

EJEMPLO 139

3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(3-piridin-3-ilpropil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 139A

3-yodo-1-(3-(piridin-3-il)propil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 5 Una suspensión de 3-Yodo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se ha descrito en A. F. Burchat *et al.* Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690, (0,392 g, 1,5 mmol), 3-(piridin-3-il)propan-1-ol (0,388 ml, 3 mmol) y trifenilfosfina (0,983 g, 3,75 mmol) en THF (10 ml) en una atmósfera inerte se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,581 ml, 3 mmol) y después la reacción se agitó durante 72 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el residuo se acidificó con HCl 1 M y se lavó con EtOAc. La fase
- 10 acuosa se basificó con Na₂CO₃ sólido y se extrajo con EtOAc. El EtOAc se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando un sistema de cromatografía ISCO Companion que eluyó con MeOH al 0-20 %/CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (310 mg, 54 %). EM (IEN(+)) m/e 381 (M+H)⁺, (IEN(-)) m/e 379 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,39 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,28 (m, 1H), 4,19 (t, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,17 (m, 2H).

EJEMPLO 139B

3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(3-piridin-3-ilpropil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 20 Una suspensión del EJEMPLO 139A (57 mg, 0,15 mmol), el EJEMPLO 188C (55 mg, 0,165 mmol), fluoruro de cesio (68 mg, 0,45 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (9 mg, 0,0075 mmol) en una mezcla de DME (3 ml) y MeOH (1,5 ml) se cerró herméticamente en un vial de microondas en atmósfera de argón y el microondas se calentó a 150° C durante seis min. La mezcla de reacción se repartió entre salmuera y EtOAc. El EtOAc se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título en forma
- 25 de un sólido de color blanco (54 mg, 78 %). EM (IEN(+)) m/e 461 (M+H)⁺, (IEN(-)) m/e 459 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,65 (d, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,34 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,43 (t, 2H), 3,95 (s muy a, 3H), 2,79 (t, 2H), 2,27 (dt, 2H).

EJEMPLO 140

3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(1-bencilpiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- El compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 139 sustituyendo 1-bencilpiperidin-4-ol con 3-(piridin-3-il)propan-1-ol en el EJEMPLO 139A. EM (IEN(+)) m/e 515 (M+H)⁺, (IEN(-)) m/e 513 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,78 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,52 (m, 5H), 7,41 (m, 4H), 7,35 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,37 (m, 2H), 4,02 (s muy a, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,20 (m, 2H).

EJEMPLO 141i

3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- El compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 139 sustituyendo 2-(4-metiltiazol-5-il)etanol con 3-(piridin-3-il)propan-1-ol en el EJEMPLO 139A. EM (IEN(+)) m/e 467 (M+H)⁺, (IEN(-)) m/e 465 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,75 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,35 (m, 1H), 4,58 (t, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,22 (s muy a, 3H), 3,41 (t, 2H), 2,15 (s, 3H).

EJEMPLO 142

3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(1-(6-cloropiridazin-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- El compuesto del título, en forma de un sólido de color amarillo, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 139 sustituyendo 3-(piridin-3-il)propan-1-ol con 1-(6-cloro-piridazin-3-il)piperidin-4-ol en el EJEMPLO 139A. EM (IEN(+)) m/e 537 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,37 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,35 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,50 (m, 2H), 3,85 (s muy a, 3H), 3,27 (t, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,07 (m, 2H).

EJEMPLO 143

3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 143A

1-(4-clorobut-2-inil)-3-yodo-1H-pirazol[3,4-d]piridin-4-amina

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 52A, sustituyendo el éster *terc*-butílico del

ácido 3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico con 4-cloro-but-2-in-1-ol. El compuesto del título se obtuvo como una mezcla con óxido de trifenilfosfina en una pureza de ~70 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,24 (s, 1H); 5,24 (s, 2H); 4,47 (s, 2H).

5 EJEMPLO 143B

3-yodo-1-(4-morfolinobut-2-inil)-1H-pirazol[3,4-d]pymidin-4-amina

10 Una solución del EJEMPLO 143A (0,4 g) y morfolina (0,4 ml, en exceso) en DMF anhidra (5 ml) se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se recogió en HCl 1 N (25 ml) y se lavó con EtOAc. Después, la solución acuosa se basificó (~pH 13) y se extrajo con EtOAc. La solución de EtOAc se secó, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (140 mg). EM (DCI) m/e 399 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,30 (s, 1H); 5,23 (s, 2H); 3,61 (m, 4H); 3,31 (s, 2H); 2,44 (m, 4H).

15 EJEMPLO 143C

3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

20 El compuesto del título, en forma de un sólido de color castaño, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 139B sustituyendo el EJEMPLO 139A con el EJEMPLO 143B. EM (IEN(+)) m/e 479 (M+H)⁺; (IEN(-)) m/e 477 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,33 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,33 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,99 (s a, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,19 (m, 4H).

EJEMPLO 144

25 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-{4-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)but-2-inil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

30 El compuesto del título, en forma de un sólido de color castaño, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 143, sustituyendo morfolina con 4-etilsulfonil-piperizina en el EJEMPLO 143B. EM (IEN+) m/e 570 (M+H)⁺; (IEN(-)) m/e 568 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,34 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,34 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,09 (s a, 3H), 3,96 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,32 (m, 4H), 3,10 (c, 2H), 3,00 (m, 2H), 1,19 (t, 3H).

EJEMPLO 145

35 (*cis*)-5-(2-(2-clorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-7H-pirrol(2,3-d)pirimidin-4-amina

40 Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 6 sustituyendo benzaldehído con 2-clorofenilacetaldehído en el EJEMPLO 6B. EM ((+)-IEN) 555,4 m/z (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) 8,13 (s, 1 H), 7,55 - 6,53 (m, 9 H), 6,05 (s a, 1 H), 4,67 (m, 1 H), 4,33 (s, 2 H), 2,37 -1,99 (m, 16 H), 1,74 -1,48 (m, 4 H).

EJEMPLO 146

45 (*trans*)-3-(4-{4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil}piperazin-1-il)propan-1-ol

50 Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más rápido, preparado como se ha descrito en el EJEMPLO 31 sustituyendo 3-hidroxipirrolidina con 1-(3-hidroxipropil)piperazina en el EJEMPLO 31C. EM (IEN) m/e 566 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,41-7,33 (m, 5H), 4,74 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,52-3,36 (m, 6H), 3,05-2,85 (m, 6H), 2,09 (m, 6H), 1,80-1,60 (m, 4H).

EJEMPLO 147

55 (*cis*)-3-(4-{4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil}piperazin-1-il)propan-1-ol

60 Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más lento como se ha descrito en el EJEMPLO 31 sustituyendo 3-hidroxipirrolidina con 1-(3-hidroxipropil)piperazina en el EJEMPLO 31C. EM (IEN) m/e 566 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,42-7,33 (m, 5H), 4,86 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,84 (m, 6H), 3,47 (t, 2H), 3,10-2,90 (m, 5H), 2,35 (m, 2H), 2,07 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).

EJEMPLO 148

65 (*cis*)-3-(4-(4-{4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol

El producto deseado se sintetizó sustituyendo 1-(2-hidroxietil)piperazina con hidroxipropilpiperazina en el EJEMPLO 134B. El diastereómero que eluyó más rápido se aisló. EM: IEN(+) m/e 599,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,31 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,52-7,59 (m, 3H), 7,42 (dd, 1H), 7,34 (dt, 1H), 7,25 (dt, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,42-3,53 (m, 4H, incluye = 3,46, t, 2H), 2,90-3,16 (m, 4H), 2,24-2,43 (m, 2H), 2,01-2,15 (m, 2H), 1,67-1,94 (m, 4H).

EJEMPLO 149

(*trans*)-3-(4-(4-{4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol

Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 148. EM: IEN(+) m/e 599,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,29 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,52-7,59 (m, 3H), 7,42 (dd, 1H), 7,34 (dt, 1H), 7,25 (dt, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,42-3,53 (m, 4H, incluye = 3,48, t, 2H), 2,90-3,16 (m, 4H), 2,02-2,17 (m, 6H), 1,61-1,84 (m, 4H).

EJEMPLO 150

(*cis*)-2-(1-(4-{4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperidin-4-il)etanol

Este ejemplo fue la mezcla sin resolver de diastereómeros producidos en el EJEMPLO 148.

EJEMPLO 151

(*trans*)-2-(1-(4-{4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperidin-4-il)etanol

El producto deseado se sintetizó sustituyendo 1-(2-hidroxietil)piperazina con 4-piperidiniletanol en el EJEMPLO 134B. El diastereómero que eluyó más rápido se aisló. EM: IEN(+) m/e 584,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,27 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,52-7,60 (m, 3H), 7,39 (dt, 1H), 7,32 (dt, 1H), 7,25 (dt, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,98-3,08 (m, 4H), 2,06-2,20 (m, 4H), 1,63-2,00 (m), 1,32-1,43 (m, 2H).

EJEMPLO 152

(*cis*)-(1-(4-{4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperidin-4-il)metanol

El producto deseado se sintetizó sustituyendo 1-(2-hidroxietil)piperazina con 4-piperidinilmetanol en el EJEMPLO 134B. El diastereómero que eluyó más rápido se aisló. EM: IEN(+) m/e 584,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,75 (a, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,52-7,60 (m, 3H), 7,43 (dt, 1H), 7,33 (dt, 1H), 7,25 (dt, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,96 (m, 1H).

EJEMPLO 153

(*trans*)-(1-(4-{4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperidin-4-il)metanol

Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 152. EM: IEN(+) m/e 570,4 (M+H)⁺.

EJEMPLO 154

(*cis*)-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-{4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se sintetizó sustituyendo 1-(2-hidroxietil)piperazina con 1-(3-metoxipropil)piperazina en el EJEMPLO 134B. El diastereómero que eluyó más rápido se aisló. EM: IEN (+) m/e 613,5 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,30 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,52-7,59 (m, 3H), 7,42 (dd, 1H), 7,34 (dt, 1H), 7,25 (dt, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,42-3,53 (m, 4H, incluye = 3,36, t, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,90-3,16 (m, 4H), 2,25-2,45 (m, 2H), 2,01-2,14 (m, 2H), 1,67-1,92 (m, 4H).

EJEMPLO 155

(*trans*)-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-{4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 154. EM: IEN(+) m/e 613,5 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,30 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,52-7,60 (m, 3H), 7,41 (dd, 1H), 7,33 (dt, 1H), 7,25 (dt, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,42-3,53 (m, 4H, incluye = 3,39, t, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,90-3,16 (m, 4H), 2,04-2,17 (m, 6H), 1,78-1,90 (m, 2H), 1,60-1,74 (m, 2H).

EJEMPLO 156

3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-pirrolidin-1-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 5 El producto deseado se sintetizó como una mezcla de diastereómeros sustituyendo 1-(2-hidroxietil)piperazina con pirrolidina en el EJEMPLO 134B. EM: IEN(+) m/e 526,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,59 (a, 0,4H), 9,33 (a, 0,6H), 8,32 (s, 0,6H), 8,31 (s, 0,4H), 7,88 (dd, 1H), 7,52-7,60 (m, 3H), 7,43 (dt, 1H), 7,34 (dt, 1H), 7,25 (dt, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,66-6,67 (m, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,94 (m, 0,6H), 4,77 (m, 0,4H), 3,50-3,67 (m, 2H), 3,25-3,36 (m, 1H), 3,01-3,20 (m, 2H), 2,31-2,46 (m, 1H), 2,19-2,30 (m, 1H), 1,93-2,16 (m, 6H), 1,80-1,93 (m, 3H), 1,61-1,76 (m, 1H).

EJEMPLO 157

3-(4-(4-{4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)propa-nenitrilo

- 15 El producto deseado se sintetizó sustituyendo 1-(2-hidroxietil)piperazina con 3-piperazinpropionitrilo en el EJEMPLO 134B. El compuesto del título se obtuvo como una mezcla de diastereómeros. EM: IEN(+) m/e 594,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,28 (a, 0,4H), 9,06 (a, 0,6H), 8,33 (s, 0,6H), 8,33 (s, 0,4H), 7,88 (dd, 1H), 7,52-7,60 (m, 3H), 7,43 (dt, 1H), 7,34 (dt, 1H), 7,26 (dt, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,66-6,67 (m, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,98 (m, 0,6H), 4,74 (m, 0,4H), 3,48-3,61 (m, 2H), 3,25-3,36 (m, 1H), 3,32-3,45 (m, 1H), 2,98-3,18 (m, 4H), 2,63-2,77 (m, 4H), 2,34-2,44 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 1H), 1,90-2,16 (m, 4H), 1,69-1,84 (m, 1H).

EJEMPLO 158

- 25 3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-{4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- El producto deseado se sintetizó sustituyendo alcohol 3-aminobencílico con 1-(3-metoxipropil)piperazina en el EJEMPLO 210C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,31 (s, 0,6H), 8,30 (s, 0,4H), 7,84 (a, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,57-7,59 (m, 1H), 7,33-7,44 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,14-7,17 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,90 (m a, 0,5H), 4,74 (m a, 0,5H), 4,14 (s, 2H), 3,42-3,53 (m, 4H, incluye = 3,38, t, 2H), 3,25 (s, 1,5H), 3,23 (s, 1,5H), 2,80-3,16 (m, 4H), 2,02-2,18 (m, 4H), 1,60-1,94 (m, 4H).

EJEMPLO 159

- 35 1-{4-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)ciclohexil}-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- El producto deseado se sintetizó sustituyendo alcohol 3-aminobencílico con 1-(2-etoxietil)piperazina en el EJEMPLO 210C. EM: IEN(+) m/e 597,5 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,32 (s, 0,6H), 8,31 (s, 0,4H), 7,84-7,85 (a, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,54-7,67 (m, 3H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,12-7,16 (m, 2H), 6,63 (s, 0,4H), 6,62 (s, 0,6H), 5,55 (s, 2H), 4,92 (m a, 0,6H), 4,75 (m a, 0,4H), 3,42-3,53 (m, 4H), 3,00-3,20 (m, 3H), 2,28-2,40 (m, 2H), 2,02-2,18 (m, 4H), 1,78-1,94 (m, 2H), 1,60-1,76 (m, 2H), 1,10-1,17 (m, 3H).

EJEMPLO 160

- 45 (*cis*)-2-(4-(4-{4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)etanol

- El producto deseado se sintetizó sustituyendo alcohol 3-aminobencílico con 1-(2-hidroxietil)piperazina en el EJEMPLO 210C. El diastereómero que eluyó más temprano se aisló. EM: IEN(+) m/e 569,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,32 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,13-7,16 (m, 2H), 6,63 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,91 (m a, 1H), 3,68-3,71 (m, 2H), 3,42-3,6 (m, 2H), 2,95-3,20 (m, 4H), 2,26-2,40 (m, 2H), 2,02-2,18 (m, 2H), 1,77-1,96 (m, 4H).

EJEMPLO 161

- 55 (*trans*)-2-(4-(4-{4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)etanol

- Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 160. EM: IEN(+) m/e 569,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,30 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 2H), 6,63 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,74 (m a, 1H), 3,68-3,73 (m, 2H), 3,42-3,6 (m, 2H), 2,95-3,20 (m, 4H), 2,26-2,40 (m, 2H), 2,04-2,20 (m, 4H), 1,60-1,78 (m, 2H).

EJEMPLO 162

- 65 (*cis*)-3-(4-(4-{4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol

El producto deseado se sintetizó sustituyendo alcohol 3-aminobencílico con 1-(3-hidroxipropil)piperazina en el EJEMPLO 210C. El diastereómero que eluyó más temprano se aisló. EM: IEN(+) m/e 583,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,32 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,13-7,16 (m, 2H), 6,63 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,91 (m a, 1H), 3,36-3,58 (m, 4H), 2,84-3,12 (m, 4H), 2,26-2,40 (m, 2H), 2,00-2,15 (m, 2H), 1,68-1,95 (m, 4H).

EJEMPLO 163

(*trans*)-3-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol

Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 162. EM: IEN(+) m/e 583,5 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,30 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 2H), 6,63 (d, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,74 (m a, 1H), 3,68-3,73 (m, 2H), 3,42-3,6 (m, 2H), 2,85-3,15 (m, 4H), 2,02-2,18 (m, 6H), 1,60-1,78 (m, 4H).

EJEMPLO 164

3-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propanenitrilo

El producto deseado se sintetizó sustituyendo alcohol 3-aminobencílico con 1-(2-cianoetil)piperazina en el EJEMPLO 210C. EM: IEN(+) m/e 578,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,33 (s, 0,6H), 8,33 (s, 0,4H), 7,86 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,57-7,60 (m, 1H), 7,41-7,48 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,14-7,17 (m, 2H), 6,62-6,64 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,96 (m a, 0,6H), 4,76 (m, 0,4H), 3,326-3,60 (m, 4H), 2,95-3,17 (m, 2H), 2,62-2,78 (m, 2H), 2,33-2,48 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 2H), 2,20-2,29 (m, 1H), 1,88-2,16 (m, 3H), 1,68-1,55 (m, 1H).

EJEMPLO 165i

3-(2-bencil-1H-benzimidazol-6-il)-1-((2-piridin-3-il-1,3-tiazol-4-il)metil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El compuesto del título, en forma de un sólido de color blanquecino, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 139 sustituyendo 3-(piridin-3-il)propan-1-ol con 3-(piridin-3-il)propan-1-ol con (2-(piridin-3-il)tiazol-4-il)metanol en el EJEMPLO 139A. EM (IEN+) m/e 516 (M+H)⁺; (IEN-) m/e 514 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,08 (d, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,33 (m, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,88 (s a, 3H).

EJEMPLO 166

3-(2-bencil-1H-benzimidazol-6-il)-1-((4-bencilnorfolin-2-il)metil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 139 sustituyendo 3-(piridin-3-il)propan-1-ol con (4-bencilnorfolin-2-il)metanol en el EJEMPLO 139A. EM (IEN+) m/e 531 (M+H)⁺; (IEN-) m/e 529 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,36 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,46 (m, 5H), 7,42 (m, 4H), 7,34 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,25 (s muy a, 3H), 3,99 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,06 (m, 2H).

EJEMPLO 167

3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(3-(1,11-dioxotiomorfolin-4-il)propil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El compuesto del título, como un sólido blanco teñido de color rojo, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 139 sustituyendo 3-(piridin-3-il)propan-1-ol con 3-(1,1-dioxotiomorfolino)-1-propanol en el EJEMPLO 139A y el EJEMPLO 188C con el EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 139B. EM (IEN+) m/e 550 (M+H)⁺; (IEN-) m/e 548 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,37 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,86 (s muy a, 2H), 4,44 (t, 2H), 3,28 (s a, 8H), 2,97 (m, 2H), 2,18 (m, 2H).

EJEMPLO 168

1-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)but-2-inil)-3-(2-bencil-1H-benzimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 143 sustituyendo morfolina con 1-(piperazin-1-il)etanona en el EJEMPLO 143B. EM (IEN+) m/e 520 (M+H)⁺; (IEN-) m/e 518 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,34 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,38 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,97 (s a, 3H), 3,62 (m, 4H), 3,17 (m, 4H), 2,01 (s, 3H).

EJEMPLO 169

3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-{4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)but-2-inil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 5 El compuesto del título, como un sólido de color amarillo castaño, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 143 sustituyendo morfolina con 1-(2-metoxietil)piperazina en el EJEMPLO 143B. EM (IEN+) m/e 536 (M+H)⁺; (IEN(-)) m/e 534 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,34 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,34 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,66 (s a, 3H), 4,49 (s, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,44 (s, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,57 (m, 2H).

10

EJEMPLO 170

3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)but-2-inil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

15 EJEMPLO 170A

3-yodo-1-(4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)but-2-inil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 20 El compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 143 sustituyendo morfolina con 1,1-dióxido de tiomorfolina en el EJEMPLO 143B. EM (IEN(+)) m/e 447 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,24 (s, 1H), 6,85 (s muy a, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,89 (m, 4H).

EJEMPLO 170B

- 25 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)but-2-inil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- El compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 139B sustituyendo el EJEMPLO 139A con el EJEMPLO 170A y el EJEMPLO 188C con el EJEMPLO 63B. EM (IEN+) m/e 560 (M+H)⁺; (IEN(-)) m/e 558 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,34 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 2,59 (s a, 2H), 2,50 (s, 2H), 3,10 (m, 4H), 2,91 (m, 4H).

30

EJEMPLO 171

- 35 1-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)but-2-inil)-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 171A

1-(4-(4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)but-2-inil)piperazin-1-il)etanona

40

El compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 143 sustituyendo morfolina con 1-(piperazin-1-il)etanona en el EJEMPLO 143B. EM (IEN(+)) m/e 440 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,23 (s, 1H), 6,95 (s muy a, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,28 (s, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,97 (s, 3H).

45

EJEMPLO 171B

1-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)but-2-inil)-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 50 El compuesto del título, en forma de un sólido de color amarillo castaño, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 139B sustituyendo el EJEMPLO 139A con el EJEMPLO 171A y el EJEMPLO 188C con el EJEMPLO 63B. EM (IEN+) m/e 553 (M+H)⁺; (IEN(-)) m/e 551 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,33 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,99 (s a, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 2,00 (s, 3H).

55

EJEMPLO 172

3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-{4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)but-2-inil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

60 EJEMPLO 172A

3-yodo-1-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)but-2-inil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 65 El compuesto del título, en forma de un sólido de color castaño, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 143 sustituyendo morfolina con 1-(2-metoxietil)piperazina en el EJEMPLO 143B. EM (IEN(+)) m/e 456 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,23 (s, 1H), 6,56 (s muy a, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,48-2,24

(m, 10H).

EJEMPLO 172B

5 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-{4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)but-2-inil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El compuesto del título, en forma de un sólido de color blanquecino, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 139B sustituyendo el EJEMPLO 139A con el EJEMPLO 172A y el EJEMPLO 188C con el EJEMPLO 63B. EM (IEN+) m/e 569 (M+H)⁺; (IEN-) m/e 567 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,33 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,00 (s muy a, 2H), 3,62(t, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,57 (m, 2H).

EJEMPLO 173

15 1-((4-bencilmorfolin-2-il)metil)-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco teñido de rojo, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 139 sustituyendo 3-(piridin-3-il)propan-1-ol con (4-bencilmorfolin-2-il)metanol en el EJEMPLO 139A y el EJEMPLO 188C con el EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 139B. EM (IEN+) m/e 564 (M+H)⁺; (IEN-) m/e 562 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,31 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,45 (m, 5H), 7,39 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,14 (s muy a, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,07 (m, 2H).

EJEMPLO 174

(*trans*)-3-(2-(2-clorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-{4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 174A

3-yodo-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se sintetizó como una mezcla de diastereómeros sustituyendo 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperazina con 1-(3-metoxipropil)piperazina en el EJEMPLO 318A.

EJEMPLO 174B

3-(4-amino-3-nitrofenil)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

Una mezcla del EJEMPLO 174A (0,3 g, 0,6 mmol), el EJEMPLO 2A (0,32 g, 1,24 mmol) (Ph₃P)₂PdCl₂ (0,021 g, 0,03 mmol) y Na₂CO₃ acuoso 2 M (0,62 ml, 1,24 mmol). La suspensión se calentó a 130 °C durante 20 min en un reactor de microondas. La reacción se filtró sobre una capa de Celite®, se lavó con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se redujeron al vacío directamente sobre sílice. La reacción se purificó a través de sistema de purificación Intelliflash-280 (CH₂Cl₂/ MeOH/NH₄OH) para proporcionar el producto *trans*-diastereomérico deseado.

EJEMPLO 174C

Una suspensión de EJEMPLO 174B(?) (0,12 g, 0,23 mmol), 2-(2-clorofenil)acetaldehído (0,036 g, 0,23 mmol), 1 M Na₂S₂O₄ (0,7 ml, 0,70 mmol) y EtOH (1 ml), se colocó en un reactor de microondas y se calentó a 130 °C durante 20 min. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH₄OH 5 M, se diluyó con CH₂Cl₂/IPA (4/1 v/v). Los extractos orgánicos se extrajeron con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se agruparon, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se redujeron al vacío. El material se purificó por HPLC de fase inversa usando las siguientes condiciones de columna: TFA al 0,15 % en CH₃CN/0,15 % en H₂O para proporcionar el producto deseado. (IEN(+)) m/e 614 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,30 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,55-7,51 (m, 2H); 7,42-7,39 (m, 2H); 4,75 (m, 1H); 4,54 (s, 2H); 3,39 (m, 2H); 3,25 (s, 3H); 2,58 (m, 1H); 2,14-2,06 (m, 5H); 1,88-1,80 (m, 2H); 1,175-1,62 (m, 2H).

EJEMPLO 175

3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(1-(3-metoxipropil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 175A

Una mezcla del EJEMPLO 52B (0,3 g, 0,82 mmol), 1-bromo-3-metoxipropano (0,25 g, 1,64 mmol) y K₂CO₃ (0,56 g, 4,1 mmol) en CH₃CN 10 ml se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó

con EtOAc, se lavó con salmuera. El producto en bruto se recrystalizó en éter para dar 0,22 g de material con un rendimiento del 68 %. EM (IEN) m/e 403 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,19 (s, 1H), 5,28 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,03 (m, 1H), 2,68 (m, 4H), 2,30 - 2,16 (m, 3H), 1,67 (m, 2H).

5 EJEMPLO 175B

Este compuesto se preparó sustituyendo (*cis*)-4-(4-(4-amino-3-yodo-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-ciclohexil)-1metil-piperazin-2-ona EJEMPLO 175A en el EJEMPLO 2B.

10 EJEMPLO 175C

Este compuesto se preparó sustituyendo el EJEMPLO 52D con el EJEMPLO 175B en el EJEMPLO 52E. EM (IEN) m/e 483 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (a, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,41-7,33 (m, 5H), 5,71 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,14-4,02 (m, 2H), 3,42-3,32 (m, 6H), 3,23 (d, 3H), 2,45 (m, 2H), 1,92 (m, 2H).

EJEMPLO 176

20 (*trans*)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-{4-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)piperazin-1-il}ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más rápido, preparado como se ha descrito en el EJEMPLO 31 sustituyendo 3-hidroxipirrolidina con 1-(2-(1,3-dioxalan-2-il)etil)piperazina en el EJEMPLO 31C. EM (IEN) m/e 608 (N4+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,42-7,33 (m, 5H), 4,88 (t, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,39 (m, 5H), 2,89 (m, 6H), 2,10 (m, 6H), 1,92 (m, 2H), 1,69 (m, 2H).

EJEMPLO 177

30 (*cis*)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-{4-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)piperazin-1-il}ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más lento, preparado como se ha descrito en el EJEMPLO 31 sustituyendo 3-hidroxipirrolidina con 1-(2-(1,3-dioxalan-2-il)etil)piperazina en el EJEMPLO 31C. EM (IEN) m/e 608 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,42-7,33 (m, 5H), 4,92 (m, 1H), 4,87 (t, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,41 (m, 5H), 2,98 (m, 6H), 2,35 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,91 (m, 6H).

EJEMPLO 178

40 (*trans*)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina EJEMPLO 178A

El producto deseado se sintetizó sustituyendo bromuro de 2-fluorobencilo con 2-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano en el EJEMPLO 210A.

EJEMPLO 178B

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 93A con el EJEMPLO 178A en el EJEMPLO 93B. EM: IEN(+) m/e 516,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,64 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,39-7,44 (m, 2H), 6,55 (d, 1H), 4,78 (m a, 1H), 4,23 (t, 2H), 4,04 (d a, 2H), 3,46 (m a, 2H), 3,10-3,32 (m, 4H), 2,19-2,30 (m, 2H), 2,06-2,18 (m a, 4H), 1,70-1,84 (a, m, 3H), 1,57-1,64 (m, 1H), 1,38-1,50 (m, 3H), 1,15-1,30 (m, 1H).

EJEMPLO 179

(*trans*)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 179A

El producto deseado se sintetizó sustituyendo bromuro de 2-fluorobencilo con 3-(bromometil)piridina en el EJEMPLO 210A.

EJEMPLO 179B

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 93A con el EJEMPLO 179A en el EJEMPLO 93B. EM: IEN(+) m/e 509,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,74 (s a, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,54-8,58 (m, 2H), 8,37 (s, 1H),

7,86 (d, 1H), 7,76-7,82 (d, 1H), 7,69-7,71 (m, 1H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,39-7,44 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,78 (m a, 1H), 3,99-4,09 (m, 2H), 3,65-3,77 (m, 2H), 3,37-3,51 (m, 3H), 3,11-3,24 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 2H), 2,06-2,18 (m, 4H), 1,68-1,84 (m, 2H).

5 EJEMPLO 180

(*trans*)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 180A

10 El producto deseado se sintetizó sustituyendo bromuro de 2-fluorobencilo con 2-(bromometil)piridina en el EJEMPLO 210A.

EJEMPLO 180B

15 El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 93A con el EJEMPLO 180A en el EJEMPLO 93B. EM: IEN(+) m/e 509,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,72 (s a, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,76 (dt, 1H), 7,62-7,65 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,78 (m a, 1H), 4,00-4,09 (m, 2H), 3,645-3,76 (m, 2H), 3,37-3,51 (m, 3H), 3,11-3,24 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 2H), 2,06-2,18 (m, 4H),
20 1,70-1,84 (m, 2H).

EJEMPLO 181

3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-*terc*-butil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

25 A un recipiente de reacción de microondas se le añadieron 3-bromo-1-*terc*-butil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se ha descrito en la Solicitud de Patente de Estados Unidos US20060025383 (0,047 g, 0,18 mmol), el EJEMPLO 188C (0,063 g, 0,19 mmol), K₂CO₃ (0,069 g, 0,50 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,005 g, 0,004 mmol) y 2:1 DME:H₂O (3,3 ml; 1,7 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a temperatura de control
30 en un Sintetizador Personal Chemistry Smith durante un total de 20 minutos en una temperatura diana de 150 °C. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, y los orgánicos se lavaron secuencialmente con NaHCO₃ acuoso y salmuera, después se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa usando CH₃CN/agua/TFA al 0,15 % para proporcionar la sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,030 g). EM (IEN(+)) m/e 398 (M+H)⁺; (IEN(-)) m/e 396 (M-H)⁻; RMN ¹H
35 (300 MHz, DMSO-d₆) 8,31 (s, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,42 (m, 3H); 7,36 (m, 2H); 4,49 (s, 2H); 1,77 (s, 9H).

EJEMPLO 182

40 5-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-7-*terc*-butil-7H-pirrol(2,3-d)pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 3-bromo-1-*terc*-butil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina con 7-*terc*-butil-5-yodo-7H-pirrol(2,3-d)pirimidin-4-ilamina, preparada como se ha descrito en la Solicitud de Patente de Estados Unidos US20060025383 en el EJEMPLO 181, RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) β 8,39 (s, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,72 (m,
45 1H); 7,64 (s, 1H); 7,52 (m, 1H); 7,41 (m, 3H); 7,34 (m, 2H); 4,44 (s, 2H); 1,77 (s, 9H).

EJEMPLO 183

5-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-7H-pirrol(2,3-d)pirimidin-4-amina

50 El producto deseado se preparó sustituyendo 3-bromo-1-*terc*-butil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina con 3-yodo-1-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se ha descrito en A. F. Burchat *et al.* Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 en el EJEMPLO 181. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1H); 7,78 (m, 2H); 7,71 (s, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,48 (m, 1H); 7,41 (m, 3H); 7,35 (m, 1H); 4,86-4,79 (m, 1H);
55 4,44 (s, 2H); 2,48-2,20 (m, 8H); 2,14 (s, 3H); 2,09-2,04 (m, 1H); 1,76-1,56 (m, 4H).

EJEMPLO 184

(*trans*)-3-(1-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

60 EJEMPLO 184A

Se disolvió 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (2,46 ml, 20 mmol) en 20 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente. Se añadieron bencilamina (2,28 ml, 21 mmol) y trietilamina (4,18 ml, 30 mmol) a la mezcla, y se agitaron a 50 °C
65 durante 16 h. Se añadió EtOAc, seguido de agua y la fase orgánica se lavó con salmuera (x4), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 6,16 g del compuesto del título.

EJEMPLO 184B

El compuesto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 185A con el EJEMPLO 184A en el EJEMPLO 185B.

5 EJEMPLO 184C

El compuesto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 185B con el EJEMPLO 184B en el EJEMPLO 185C.

EJEMPLO 184D

10 El compuesto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 185C con el EJEMPLO 184C en el EJEMPLO 185D.
EM : DCI(+) m/e 335,4 (M+H)⁺;

EJEMPLO 184E

15 El compuesto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 185D con el EJEMPLO 184D en el EJEMPLO 185E.
EM: IEN(+) m/e 509,3 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 507,3 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,62 (a, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,32-7,44 (m, 5H), 5,63 (s, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,04(m.), 3,36-3,49 (m, 3H), 3,09-3,23 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 2H), 2,07-2,18 (m, 4H), 1,67-1,83 (m, 2H).

EJEMPLO 185

(*trans*)-3-(1-(2-clorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

25 EJEMPLO 185A

Se disolvió 4-bromo-2-nitroanilina (2,17 g, 10 mmol) en DMF a temperatura ambiente. Se añadió hidruro sódico (0,44 g, 11 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió bromuro de 2-clorobencilo (1,43 ml, 11 mmol) y se agitó a 50 °C durante 16 h. Se añadió EtOAc, seguido de salmuera y la fase de EtOAc se lavó con salmuera (x4), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 5 % en hexano para producir 1,54 g. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,70 (t, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,27-7,34 (m, 3H), 6,77 (d, 1H), 4,69 (d, 2H).

EJEMPLO 185B

35 El EJEMPLO 185A (680 mg, 2 mmol) se suspendió en 15 ml de EtOH : agua (4:1) y se añadió Hierro (680 mg). Se calentó suavemente a reflujo a 90 °C durante 2,5 horas. Se añadió EtOAc, seguido de salmuera y la fase de EtOAc se lavó con salmuera (x4), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad, dando 620 mg del compuesto del título. EM: DCI (+) m/e 312,6 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 7,43-7,46 (m, 1H), 7,26-7,38 (m, 3H), 6,72 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,32 (t, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,34 (d, 2H).

EJEMPLO 185C

45 El EJEMPLO 185B (620 mg, 2 mmol) se disolvió en 2 ml de cloruro de metileno. Se añadió ortoformiato de trietilo (1,66 ml, 10 mmol), seguido de ácido trifluoroacético (77 l, 1 mmol). Se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc, seguido de bicarbonato sódico al 10 % y la fase orgánica se lavó con salmuera (x4), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad, dando 620 mg del compuesto del título. EM: DCI(+) m/e 288,9 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,47 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,26-7,38 (m, 5H), 6,72(d, 1H), 5,51 (s, 2H).

50 EJEMPLO 185D

El EJEMPLO 185C (610 mg, 1,9 mmol), acetato potásico (0,56 g, 5,7 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,58 g, 2,28 mmol), dppf (31 mg, 0,057 mmol) y el complejo PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (47 mg, 0,057 mmol) se añadieron a 10 ml de dioxano. La mezcla se agitó a 95 °C durante 4 horas. El disolvente se retiró y el residuo se purificó directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 2 % en cloruro de metileno. Se obtuvieron 610 mg del compuesto. EM: DCI(+) m/e 369,4 (M+H)⁺;

EJEMPLO 185E

60 *trans*-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se ha descrito en la Solicitud de PTC WO 2005/074603, (86 mg, 0,2 mmol), el EJEMPLO 185D (88,5 mg, 0,24 mmol), carbonato sódico (42 mg, 0,4 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0,0006 mmol) se disolvieron en 2 ml de DME : agua (1:1) y se calentó en microondas a 130 °C durante 20 minutos. Después de repartirse entre acetato de etilo y salmuera, la fase de acetato de etilo se lavó con salmuera (3 x), se secó y el producto en bruto se purificó por HPLC para producir 60 mg del compuesto del título. EM: IEN(+) m/e 543,3 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 541,3 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,66 (a, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,32- 7,43 (m, 2H), 7,21 (dd, 1H), 5,72

(s, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,04 (m.), 3,70 (m, 3H), 3,36-3,49 (m, 3H), 3,09-3,23 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 2H), 2,05-2,17 (m, 4H), 1,68-1,82 (m, 2H).

EJEMPLO 186

5

(*trans*)-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 186A

- 10 Se disolvió 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (2,46 ml, 20 mmol) en 20 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente. Se añadieron 2-fluorobencilamina (2,40 ml, 21 mmol) y trietilamina (4,18 ml, 30 mmol) a la mezcla y se agitó a 50 °C durante 16 h. Se añadió EtOAc, seguido de agua y la fase de EtOAc se lavó con salmuera (x4), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 6,48 g del compuesto del título.

EJEMPLO 186B

El compuesto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 185A con el EJEMPLO 186A en el EJEMPLO 185B.

EJEMPLO 186C

20

El compuesto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 185B con el EJEMPLO 186B en el EJEMPLO 185C

EJEMPLO 186D

- 25 El compuesto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 185C con el EJEMPLO 186C en el EJEMPLO 185D. EM: DCl(+)⁺ m/e 353,2 (M+H)⁺;

EJEMPLO 186E

- 30 *Trans*-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se ha descrito en la Solicitud de Patente PTC WO 2005/074603, (86 mg, 0,2 mmol), el EJEMPLO 186D (100 mg, 0,24 mmol), carbonato sódico (42 mg, 0,4 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0,0006 mmol) se disolvieron en 2 ml de DME : agua (1:1) y se calentó en microondas a 130 °C durante 20 minutos. Después de repartirse acetato de etilo y salmuera, la fase de acetato de etilo se lavó con salmuera (3 x), se secó y el producto en bruto se purificó por HPLC para producir 55 mg del compuesto del título. EM: IEN(+)⁺ m/e 527,4 (M+H)⁺; IEN(-)⁺ m/e 525,3 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,65 (a, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,20 - 7,38 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,03(m.), 3,70 (m, 3H), 3,36-3,48 (m, 3H), 3,09-3,23 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 2H), 2,07-2,17 (m, 4H), 1,68-1,83 (m, 2H).

EJEMPLO 187

3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-tetrahidro-2H-piran-4-il-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 45 El producto deseado se preparó sustituyendo (*cis*)-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclo-hexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina con el EJEMPLO 190A en el EJEMPLO 63C. (IEN(+)) m/e 459 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,39 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,33 (td, 1H), 7,25 (td, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 4,01 (dd, 2H), 3,56 (td, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,92 (dd, 2H).

EJEMPLO 188

50

3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 188A

- 55 A una solución de 3-Yodo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se ha descrito en A. F. Burchat *et al.* Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 (0,500 g, 1,9 mmol), 3-metoxipropanol (0,55 ml, 5,7 mmol) y trifenilfosfina (1,01 g, 3,8 mmol) en 24 ml de THF, se le añadió lentamente DIAD (0,75 ml, 3,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron trifenilfosfina (0,500 g) y DIAD (0,37 ml) adicionales y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó sobre gel de sílice a través de un sistema de purificación Flashmaster Solo (CH₂Cl₂/MeOH) para dar 492,3 mg del compuesto del título.

EJEMPLO 188B

- 65 Una solución de 2-fenilacetnitrilo (40 g, 341 mmol) en EtOH (22 ml) se enfrió a 0 °C, después se burbujeó gas HCl a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Después, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente

y reposó durante una noche. Después, se añadió éter, y el disolvente se retiró a presión reducida. El sólido resultante se trató con éter y se filtró. La torta de filtro se lavó con éter y se secó sobre NaOH/P₂O₅ durante una noche al vacío para proporcionar 58 g del compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco.

5 EJEMPLO 188C

A una solución de EJEMPLO 280A (6,9 g, 29,6 mmol) en MeOH (150 ml) se le añadió el EJEMPLO 188B (6,40 g, 32,5 mmol) y la reacción resultante se agitó durante 1,5 h. La reacción se concentró a presión reducida y se añadió CH₂Cl₂. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró sobre gel de sílice. La reacción se purificó sobre sílice a través de un sistema de purificación Intelliflash-280 (EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (6,50 g) en forma de un sólido de color blanco.

EJEMPLO 188D

15 El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 63B con el EJEMPLO 188C y (*cis*)-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina con el EJEMPLO 188A, respectivamente en el EJEMPLO 63C. (IEN(+)) m/e 414 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,34 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,34 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,43 (t, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,08 (m, 2H).

20 EJEMPLO 189

3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina

25 El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 63B con el EJEMPLO 93C y (*cis*)-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina con el EJEMPLO 188A, respectivamente en el EJEMPLO 63C. (IEN(+)) m/e 414 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,38 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,43 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,09 (m, 2H).

30 EJEMPLO 190

3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-tetrahydro-2H-piran-4-il-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina

EJEMPLO 190A

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo 3-metoxipropanol con tetrahydro-2H-piran-4-ol en el EJEMPLO 188A.

EJEMPLO 190B

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 63B con el EJEMPLO 188C y (*cis*)-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina con el EJEMPLO 190A, respectivamente en el EJEMPLO 63C. (IEN(+)) m/e 426 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,30 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,35 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,91 (m, 2H).

45 EJEMPLO 191

3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina

EJEMPLO 191A

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo 3-metoxipropanol con 1-metilpiperidin-4-ol en el EJEMPLO 188A.

EJEMPLO 191B

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 63B con el EJEMPLO 188C y (*cis*)-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina con el EJEMPLO 191A, respectivamente en el EJEMPLO 63C. (IEN(+)) m/e 439 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,30 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,32 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,84 (d, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,21 (m, 2H)

60 EJEMPLO 192

3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo (*cis*)-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina con el EJEMPLO 192A en el EJEMPLO 63C. (IEN(+)) m/e 472 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,45 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,33 (td, 1H), 7,25 (td, 1H), 6,78 (d,

1H), 6,67 (d, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,84 (d, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,20 (m, 2H).

EJEMPLO 193

5 3-(2-bencil-1H-benzimidazol-5-il)-1-(3-(dimetilamino)propil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 193 A

Este ejemplo se preparó sustituyendo 3-metoxipropanol con 3-(dimetilamino)propan-1-ol en el EJEMPLO 188A.

10 EJEMPLO 193B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 63B con el EJEMPLO 188C y (*cis*)-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina con el EJEMPLO 193A, respectivamente en el EJEMPLO 63C. (IEN(+)) m/e 427 (M+H)⁺; (IEN(-)) m/e 425 (M-H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,37 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,33 (m, 1H), 4,45 (m, 4H), 3,14 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,24 (m, 2H).

EJEMPLO 194

20 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(3-(dimetilamino)propil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

Este ejemplo se preparó sustituyendo (*cis*)-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina con el EJEMPLO 193A en el EJEMPLO 63 C. (IEN(+)) m/e 460 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,32 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,33 (td, 1H), 7,25 (td, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,44 (t, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,24 (m, 2H).

EJEMPLO 195

30 (*trans*)-3-(2-(2-bromobencil)-1H-benzimidazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 7 sustituyendo benzaldehído con (2-bromofenil)-acetaldehído en el EJEMPLO 7B. EM (IEN) m/e 587 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,63 (s a, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,76 (m, 2H).

EJEMPLO 196

40 (*trans*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzimidazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 7 sustituyendo benzaldehído con (2-metoxi-fenil)-acetaldehído en el EJEMPLO 7B. EM (IEN) m/e 539 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,74 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,76 (m, 2H).

EJEMPLO 197

50 (*cis*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzimidazol-5-il)-1-{4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

Este compuesto es el isómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 198. EM (IEN) m/e 610 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,47 (m, 5H), 3,37 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,00 (m, 5H), 2,34 (m, 3H), 2,06 (m, 3H), 1,86 (m, 4H).

EJEMPLO 198

60 (*trans*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzimidazol-5-il)-1-{4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo(1,2-a)pirazina con 1-(3-metoxipropil)piperazina en el EJEMPLO 338. El isómero que eluyó más rápido se aisló: EM (IEN) m/e 610 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,65 (m, 5H), 3,39 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,95 (m, 5H), 2,09 (m, 6H), 1,83 (m, 2H), 1,67 (m, 4H).

EJEMPLO 199

(*trans*)-3-(2-(2-bromobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-{4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 199A

El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 7A y benzaldehído con el EJEMPLO 31A y 2-bromofenilacetaldehído, respectivamente, en el EJEMPLO 7B.

EJEMPLO 199B

El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 31B y 3-hidroxi-pirrolidina con el EJEMPLO 199A y 1-(3-metoxipropil)piperazina, respectivamente, en el EJEMPLO 31C. El diastereómero que eluyó más rápido se aisló. EM (IEN) m/e 660 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,32 (t, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,45 (m, 5H), 3,39 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,98 (m, 5H), 2,10 (m, 6H), 1,84 (m, 2H), 1,67 (m, 2H).

EJEMPLO 200

(*cis*)-3-(2-(2-bromobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-{4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado fue el isómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 199B. EM (IEN) m/e 660 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,31 (t, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,62 (m, 5H), 3,37 (t, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,98 (m, 5H), 2,33 (m, 2H), 2,06 (m, 3H), 1,84 (m, 5H).

EJEMPLO 201

3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-metil-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 201A

4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título, en forma de un sólido de color blanquecino, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 139A sustituyendo 3-(piridin-3-il)propan-1-ol con 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. EM (IEN+) m/e 445 (M+H)⁺; (IEN-) m/e 443 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,20 (s, 1H), 7,77 (s muy a, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

EJEMPLO 201B

4-(4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título, en forma de un sólido espumoso de color amarillo, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 139B sustituyendo el EJEMPLO 139A con el EJEMPLO 201A y el EJEMPLO 188C con el EJEMPLO 63B excepto que la purificación se hizo en fase normal sobre gel de sílice. EM (IEN+) m/e 558 (M+H)⁺; (IEN-) m/e 556 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,24 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,28 (s muy a, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

EJEMPLO 201C

3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

Una solución del EJEMPLO 201B (1,28 g, 2,3 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (30 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota TFA (7,5 ml) en una atmósfera inerte. Después de agitar 15 min, el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba continuamente 1 h. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en HCl 1 M. La solución se lavó con EtOAc, se basificó con Na₂CO₃ 1 M (pH 9-10) y se extrajo con Me-OH al 5 %/CH₂Cl₂ (3 X 100 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron y se secaron para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color castaño (70 %). EM (IEN+) m/e 458 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,22 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,24 (s muy a, 3H), 5,59 (s, 2H), 4,73 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,82 (m, 2H).

EJEMPLO 201D

3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-metil-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 5 Un vial de 20 ml se cargó con el EJEMPLO 201C (79 mg, 0,17 mmol), DMF (5 ml), $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (5 ml), ácido acético (40 1,0,7 mmol) y 1-metilpiperidin-4-ona (80 l, 0,7 mmol). El vial se purgó con argón y se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (110 mg, 0,5 mmol) durante 5 min. El vial se cerró herméticamente y la mezcla se agitó 18 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (89 %). EM (IEN+) m/e 555 (M+H)⁺; (IEN(-)) m/e 553 (M-H)⁻; RMN
- 10 ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,80 (s a, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,11 (m, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,51 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 1,90 (m, 2H).

EJEMPLO 202

- 15 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-etil-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El compuesto del título, en forma de un sólido de color blanquecino, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 201 sustituyendo 1-metilpiperidin-4-ona con 1-etil-piperidin-4-ona en el EJEMPLO 201D. EM (IEN+) m/e 569 (M+H)⁺; (IEN(-)) m/e 567 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,82 (s a, 1H), 9,58 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,11 (m, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,48 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,29 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 1,23 (t, 3H).

20

EJEMPLO 203

- 25 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-propil-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El compuesto del título, en forma de un sólido de color blanquecino, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 201 sustituyendo 1-metilpiperidin-4-ona con 1-propil-piperidin-4-ona en el EJEMPLO 201D. EM (IEN+) m/e 583 (M+H)⁺; (IEN(-)) m/e 581 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,78 (s a, 1H), 9,57 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,12 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,49 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 2,28 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

30

EJEMPLO 204

35 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-isopropil-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El compuesto del título, en forma de un sólido de color castaño, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 201 sustituyendo 1-metilpiperidin-4-ona con 1-isopropilpiperidin-4-ona en el EJEMPLO 201D. EM (IEN+) m/e 583 (M+H)⁺; (IEN(-)) m/e 581 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,83 (s a, 1H), 9,42 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,13 (m, 1H), 3,56 (m, 6H), 3,36 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,29 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 1,25 (d, 6H).

40

EJEMPLO 205

45 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-isobutil-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El compuesto del título, en forma de un sólido de color blanquecino, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 201 sustituyendo 1-metilpiperidin-4-ona con 1-isobutil-piperidin-4-ona en el EJEMPLO 201D. EM (IEN+) m/e 597 (M+H)⁺; (IEN(-)) m/e 595 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,82 (s a, 1H), 9,22 (s a, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,12 (m, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,38 (m, 2H), 2,92 (m, 4H), 2,53 (m, 2H), 2,25 (m, 4H), 2,05 (m, 4H), 0,96 (d, 6H).

50

EJEMPLO 206

(*trans*)-3-(2-bencil-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 206A

- 60 Se disolvió 5-bromoindol (1,96 g, 10 mmol) en 20 ml de DMF y se añadió hidruro sódico al 60 % (440 mg, 11 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de añadirse bromuro de bencilo (1,31 ml, 11 mmol), se agitó a 50 °C durante una noche. Se añadió EtOAc, seguido de salmuera. La fase de EtOAc se lavó con agua (x 2) y salmuera (x 3), se secó sobre Na₂SO₄ y después se evaporó a sequedad para producir 2,82 g del compuesto del título. EM: DCl(+)⁺ m/e 287,9 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 285,9 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 7,74 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,15-7,32 (m, 6H), 6,48 (dd, 1H), 5,43 (s, 2H)
- 65

EJEMPLO 206B

El EJEMPLO 206A (140 mg, 0,5 mmol) se añadió a 10 ml de ácido polifosfórico (PPA) y se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo. El producto se extrajo por *tert*-butilmetil éter (x 3) y la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico al 10 % (x 3) y salmuera (x 3) y se secó sobre Na₂SO₄. Se evaporó a sequedad para producir 120 mg del compuesto del título. EM: DCI(+) m/e 287,9 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 285,9 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,14 (a, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,22-7,34 (m, 7H), 7,09 (dd, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,06 (s, 2H).

EJEMPLO 206C

El producto deseado se sintetizó sustituyendo 4-bromo2-nitro-fenilamina con el EJEMPLO 206B en el EJEMPLO 2A. EM: DCI(+) m/e 333,7 (M+H)⁺

EJEMPLO 206D

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 318A con *trans*-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se ha descrito en la Solicitud de Patente PTC WO 2005/074603 y el EJEMPLO 217C con el EJEMPLO 206C, respectivamente, en el EJEMPLO 318B. EM : IEN(+) m/e 508,3 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 506,3 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,24 (s, 1H), 9,64 (a, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,21-7,33 (m, 6H), 6,28 (d, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,64-3,75 (m, 2H), 3,32-3,49 (m, 3H), 3,10-3,23 (m, 2H), 2,20-2,29 (m, 2H), 2,07-2,19 (m, 4H), 1,70-1,83 (m, 2H).

EJEMPLO 207

(*trans*)-3-(2-bencil-1H-indol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 207A

El producto deseado se sintetizó sustituyendo 5-bromoindol con 6-bromoindol en el EJEMPLO 206A. EJEMPLO 207B

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 206A con el EJEMPLO 207A en el EJEMPLO 206B. EM: DCI(+) m/e 287,8 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 285,8 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,13 (a, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,19-7,34 (m, 5H), 7,04 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 4,06 (s, 2H).

EJEMPLO 207C

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 206B con el EJEMPLO 207B en el EJEMPLO 206C. EM: DCI(+) m/e 334,3 (M+H)⁺

EJEMPLO 207D

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 318A con *trans*-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se ha descrito en la Solicitud de Patente PTC WO 2005/074603 y el EJEMPLO 217C con el EJEMPLO 207C, respectivamente, en el EJEMPLO 318B. EM: IEN(+) m/e 508,3 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 506,2 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,24 (s, 1H), 9,63 (a, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,54-7,60 (m, 2H), 7,32-7,33 (m, 4H), 7,22-7,27 (m, 2H), 6,25 (d, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,64-3,75 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 3H), 3,10-3,23 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 2H), 2,07-2,18 (m, 4H), 1,70-1,83 (m, 2H).

EJEMPLO 208

3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-((4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 208A

4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)benzaldehído

A una suspensión de NaH (1,68 g, 42,1 mmol, 60 % en aceite) en 300 ml de DMF a TA, se le añadió 3-yodo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina (10 g, 38,3 mmol) a través de un embudo de adición sólida durante 45 min. Después de completarse la adición de la amina, se añadió gota a gota 4-fluorobenzaldehído (5,0 g, 40,2 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se calentó a 100 °C durante 24 h, se añadió más NaH (0,25 equivalentes) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 24 h más. La reacción se enfrió a TA durante 01 h, se formó un precipitado al enfriarse. La mezcla de reacción se filtró, se lavó secuencialmente con agua, después con Et₂O para proporcionar un sólido de color castaño, 6,5 g, rendimiento del 47 %.

EJEMPLO 208B

3-Yodo-1-(4-((3-metoxipropil)piperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 5 Se suspendió una solución de 1-(3-metoxipropil)piperazina (1,30 g, 8,22 mmol) y el EJEMPLO 208A (1,0 g, 2,74 mmol) en 14 ml de una solución de CH₃OH/AcOH (9/1 v/v) y se calentó a 70 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con una mezcla de CH₂Cl₂/ IPA (4/1 v/v) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. Las fases se separaron, y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se redujo al vacío directamente sobre sílice. La reacción se purificó mediante un sistema de purificación Intelliflash-280 (CH₂Cl₂/ MeOH) para proporcionar un sólido de color blanco, 0,45 g, rendimiento del 33 %.

EJEMPLO 208C

- 15 El EJEMPLO 208B (0,2 g, 0,39 mmol) y el EJEMPLO 93A (0,22 g, 0,59 mmol) se mezclaron en una solución 0,3 M de DME/H₂O (2/1 v/v), se añadió Na₂CO₃ acuoso 2 M (0,39 ml, 0,39 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 130 °C durante 20 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción en bruto se filtró sobre Celite®. El lecho se lavó con CH₂Cl₂ y MeOH, el filtrado se secó sobre MgSO₄, se filtró, se redujo al vacío. El material se purificó a través de un sistema de purificación Intelliflash-280 (CH₂Cl₂/ MeOH) para proporcionar el producto deseado. (IEN(+)) m/e 621 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,37 (s, 1H); 8,18 (d, 2H); 7,98 (s, 1H); 7,62-7,45 (m, 6H); 20 7,34-7,24 (m, 2H); 6,78 (d, 1H); 6,70 (d, 1H); 5,61 (s, 2H); 3,51 (s, 2H); 3,20 (s, 3H); 2,39 (s, 6H); 2,29 (t, 3H); 1,63 (m, 2H).

EJEMPLO 209

- 25 (*trans*)-3-(2-(2-clorobencil)-1H-indol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 209A

- 30 El producto deseado se sintetizó sustituyendo 5-bromoindol con 6-bromoindol y bromuro bencílico con 2-clorobencilbromuro en el EJEMPLO 206A.

EJEMPLO 209B

- 35 El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 206A con el EJEMPLO 209A en el EJEMPLO 206B. EM: DCI(+) m/e 319,9 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 317,9 (M-H);

EJEMPLO 209C

- 40 El producto deseado se sintetizó sustituyendo 4-bromo-2-nitro-fenilamina con el EJEMPLO 209B en el EJEMPLO 2A. EM: DCI(+) m/e 368,3 (M+H)⁺

EJEMPLO 209D

- 45 El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 318A con *trans*-3-yodo-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se ha descrito en la Solicitud de Patente PTC WO 2005/074603 y el EJEMPLO 217C con el EJEMPLO 209C en el EJEMPLO 318B. EM: IEN(+) m/e 542,3 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 540,3 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,29 (s, 1H), 9,72 (a, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,57-7,60 (m, 2H), 7,47-7,75 (m, 2H), 7,25-7,41 (m, 4H), 6,16 (s, 1H), 4,78(m, 1H), 4,24s., 2H), 4,04(m, 2H), 3,64-3,75 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 3H), 3,10-3,23 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 2H), 2,07-2,18 (m, 4H), 1,70-1,83 (m, 2H).

EJEMPLO 210

{3-((4-{4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)fenil}metanol

EJEMPLO 210A

- 60 Se disolvió 5-bromoindol (1,96 g, 10 mmol) en 20 ml de DMF, se añadió NaH al 60 % (0,44 g, 11 mmol). Se agitó durante 30 minutos, después se añadió bromuro de 2-fluorobencilo (1,33 ml, 11 mmol). Se continuó agitando a 50 °C durante 5 horas. Después de la dilución con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera (5x), se secó sobre MgSO₄. Después de la evaporación a sequedad, se secó después a alto vacío para producir N-2-fluorobencil-5-bromoindol con rendimiento cuantitativo. El compuesto del título se preparó sustituyendo N-2-fluorobencil-5-bromoindol (3,04 g, 10 mmol) con 4-bromo-2-nitrofenilamina en el EJEMPLO 2A. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 2,5 % en hexano. Se obtuvieron 2,18 g del compuesto del título. EM : IEN(+) m/e 352,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 210B

3-Yodo-1-(4-oxo-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se ha descrito en A. F. Burchat *et al.* Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 (1,192 g, 3,34 mmol), el EJEMPLO 210A (1,29 g, 3,67 mmol), Na_2CO_3 (708 mg, 6,68 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (227 mg, 0,1 mmol) se colocaron en un tubo de reacción de microondas y se añadieron 30 ml de DME : agua (1 : 1). La mezcla se sometió a microondas a 130 °C durante 20 minutos. Se añadieron 50 ml de EtOAc y 20 ml de agua. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para producir 600 mg del compuesto del título. EM: DCI(+) m/e 455,07 (M+H)⁺;

EJEMPLO 210C

El EJEMPLO 210B (45 mg, 0,1 mmol) y alcohol 3-aminobencílico (123 mg, 1 mmol) se disolvieron en 2 ml de metanol y 0,2 ml de ácido acético. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió cianoborohidruro sódico (31 mg, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1^o1 h. La mezcla se repartió entre EtOAc y salmuera, la fase de EtOAc se lavó con salmuera (3 x), se secó sobre MgSO_4 . El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) para producir 46 mg del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros. EM: IEN(+) m/e 562,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 560,3 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,40 (s, 0,6H), 8,38 (s, 0,4H), 7,87 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,07-7,19 (m, 3H), 6,64 (m, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,44 (s, 0,4H), 4,41 (s, 0,6H), 3,62 (a, 0,6H), 3,40-3,51 (m, 0,4H), 2,26-2,43 (m, 1H), 1,95-2,18 (m, 3H), 1,77-1,91 (m, 2H).

EJEMPLO 211

4-((4-{4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)amino)-3-metilfenol

El producto deseado se preparó como una mezcla de diastereómeros sustituyendo alcohol 3-aminobencílico con 4-amino-m-cresol en el EJEMPLO 210C. EM: IEN(+) m/e 562,3 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 560,3 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,32 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,22-7,71 (m, 5H), 7,07-7,18 (m, 3H), 6,61-6,76 (m, 3H), 5,57 (s, 2H), 4,92 (a, 1H), 3,52 (a, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,92-2,13 (m, 6H).

EJEMPLO 212

3-((4-{4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)amino)fenol

El producto deseado se preparó como una mezcla de diastereómeros sustituyendo alcohol 3-aminobencílico con 3-aminofenol en el EJEMPLO 210C. EM: IEN(+) m/e 548,3 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 546,3 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,39 (s, 0,6H), 8,37 (s, 0,4H), 7,88 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,14-7,17 (m, 2H), 6,86-7,06 (a, m., 1H), 6,63-6,65 (m, 1H), 6,07-6,42 (a, 2H), 5,55 (s, 2H), 4,70-4,90 (a, 1H), 2,25-2,41 (m, 1H), 1,92-2,19 (m, 4H), 1,75-1,92 (m, 2H), 1,42-1,60 (m, 1H).

EJEMPLO 213

4-((4-{4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)amino)benzoato de etilo

El producto deseado se preparó como una mezcla de diastereómeros sustituyendo alcohol 3-aminobencílico con el éster etílico del ácido 4-aminofenilacético en el EJEMPLO 210C. EM: IEN(+) m/e 618,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 616,6 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,40 (s, 0,6H), 8,39 (s, 0,4H), 7,88 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,14-7,17 (m, 2H), 7,02-7,04 (a, 1H), 6,74 (a, 1H), 6,64 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,78-4,89 (a, 1H), 4,01-4,09 (m, 2H), 3,42-3,61 (m, 3H), 2,26-2,43 (m, 1H), 1,92-2,21 (m, 4H), 1,76-1,91 (m, 3H), 1,15-1,20 (m, 3H).

EJEMPLO 214

Ácido (trans)-3-((4-{4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)amino)benzoico

El producto deseado se preparó sustituyendo alcohol 3-aminobencílico con el ácido 4-aminobenzoico en el EJEMPLO 210C. El diastereómero que eluyó más temprano se aisló. EM: IEN(+) m/e 618,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 616,6 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,40 (s, 0,6H), 8,39 (s, 0,4H), 7,88 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,14-7,17 (m, 2H), 7,02-7,04 (a, 1H), 6,74 (a, 1H), 6,64 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,78-4,89 (a, 1H), 4,01-4,09 (m, 2H), 3,42-3,61 (m, 3H), 2,26-2,43 (m, 1H), 1,92-2,21 (m, 4H), 1,76-1,91 (m, 3H), 1,15-1,20 (m, 3H).

EJEMPLO 215

Ácido (*cis*)-3-((4-{4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)benzoico

- 5 El producto deseado fue el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 214. EM : IEN(+) m/e 576,3 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 574,3 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,42 (s, 1H) 7,88 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,09-7,28 (m, 6H), 6,89 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,84 (a, 1H), 3,62 (m, 1H), 2,28-2,42 (m, 2H), 1,93-2,05 (m, 2H), 1,78-1,92 (m, 4H).

10 EJEMPLO 216

(*trans*)-3-(2-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 216A

- 15 El producto deseado se sintetizó sustituyendo bromuro de bencilo con 2-clorobencilbromuro en el EJEMPLO 206A.

EJEMPLO 216B

- 20 El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 206A con el EJEMPLO 216A en el EJEMPLO 206B.

El producto deseado se sintetizó sustituyendo 4-bromo-2-nitro-fenilamina con el EJEMPLO 216B en el EJEMPLO 2A.

25 EJEMPLO 216D

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 318A con *trans*-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se ha descrito en la Solicitud de Patente PTC WO 2005/074603 y el EJEMPLO 217C con el EJEMPLO 216C en el EJEMPLO 318B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,30 (s, 1H), 9,64 (a, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,29 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,44 (m, 3H), 3,17 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,75 (m, 2H).

EJEMPLO 217

- 35 (*trans*)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 217A

El producto deseado se sintetizó sustituyendo bromuro de bencilo con 2-fluorobencilbromuro en el EJEMPLO 206A.

- 40 EJEMPLO 217B

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 206A con el EJEMPLO 217A en el EJEMPLO 206B.

45 EJEMPLO 217C

El producto deseado se sintetizó sustituyendo 4-bromo-2-nitro-fenilamina con el EJEMPLO 217B en el EJEMPLO 2A. EM: DCI(+) m/e 352,4 (M+H)⁺

50 EJEMPLO 217D

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 318A con *trans*-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se ha descrito en la Solicitud de Patente PTC WO 2005/074603 y el EJEMPLO 217C con el EJEMPLO 217C en el EJEMPLO 318B. Después, se purificó por HPLC para producir 30 mg del compuesto del título.. EM: IEN(+) m/e 526,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 524,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,28 (s, 1H), 9,61 (a, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,28-7,38 (m, 3H), 7,15-7,24 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 3H), 3,10-3,24 (m, 2H), 2,20-2,29 (m, 2H), 2,07-2,18 (m, 4H), 1,68-1,83 (m, 2H).

60 EJEMPLO 218

Ácido 3-((4-{4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)-4-clorobenzoico

- 65 El producto deseado se preparó sustituyendo alcohol 3-aminobencilico con el ácido 3-amino-4-clorobenzoico en el EJEMPLO 210C. EM: IEN(+) m/e 610,5 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 608,5 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,38 (s,

0,4H), 8,37 (s, 0,6H), 7,88 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,13-7,48 (m, 10H), 6,64 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,78-4,89 (a, 1H), 4,01-4,09 (m, 2H), 2,22-2,34 (m, 2H), 2,01-2,19 (m, 4H), 1,84-1,97 (m, 2H).

EJEMPLO 219

5

(*trans*)-3-(2-(4-metilfenoxi)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 219A

10 5-bromo-2-(p-toliloxi)-1H-benzo(d)imidazol

A un vial e microondas se le añadió p-cresol (0,326 g, 3,02 mmol), dispersión al 60 %de hidruro sódico (0,12 g, 3,02 mmol), DMF (2,2 ml) y la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió el EJEMPLO 133A (0,5 g, 2,16 mmol) y se calentó a 170 °C durante 20 minutos en un reactor de microondas. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo y los orgánicos se lavaron 2X con agua y salmuera. La fracción orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se redujo al vacío. El residuo se purificó usando CL con un gradiente disolvente de hexano/ acetato de etilo, se redujo al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. (IEN(+)) m/e 303, 305 (M+H)⁺.

20 EJEMPLO 219B

5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(p-toliloxi)-1H-benzo(d)imidazol

El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 133B con el EJEMPLO 219A en el EJEMPLO 133C. (IEN(+)) m/e 351 (M+H)⁺.

25

EJEMPLO 219C

1-((1r,4r)-4-morfolinociclohexil)-3-(2-(p-toliloxi)-1H-benzo(d)imidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

30

El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 133C con el EJEMPLO 219B en el EJEMPLO 133D. (IEN(+)) m/e 525 (M+H)⁺; (IEN(-)) m/e 523 (M-H)⁻; RMN ¹H (500 MHz, ACETONE-d₆) 10,96 (s a, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,34-7,23 (m, 4H), 5,34 (s a, 2H), 4,93 (ddd, 1H), 4,03 (s a, 4H), 3,65-3,55 (m, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,49 (d, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,32-2,26 (m, 4H), 2,07 (m 2H).

35

EJEMPLO 220

(*trans*)-3-(2-(3-metilfenoxi)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

40 EJEMPLO 220A

5-bromo-2-(m-toliloxi)-1H-benzo(d)imidazol

El producto deseado se preparó sustituyendo 5-bromo-2-(fenilsulfonil)-1H-benzo(d)imidazol con 5-bromo-2-(m-toliloxi)-1H-benzo(d)imidazol en el EJEMPLO 219A. (IEN(+)) m/e 351 (M+H)⁺.

45

EJEMPLO 220B

5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(m-toliloxi)-1H-benzo(d)imidazol

50

El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 133B con el EJEMPLO 220A en el EJEMPLO 133C. (IEN(+)) m/e 351 (M+H)⁺.

EJEMPLO 220C

55

1-((1r,4r)-4-morfolinociclohexil)-3-(2-(m-toliloxi)-1H-benzo(d)imidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

60

El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 133C con el EJEMPLO 220B en el EJEMPLO 133D. (IEN(+)) m/e 525 (M+H)⁺; (IEN(-)) m/e 523 (M-H)⁻; RMN ¹H (500 MHz, ACETONA-d₆) 10,93 (s a, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,35(t, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,03 (s a, 4H), 3,66-3,55 (m, 2H), 3,54-3,45 (m, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,49 (d, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,33-2,25 (m, 4H), 2,07 (m, 2H).

EJEMPLO 221

3-(4-(4-{4-amino-3-(3-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol

- 5 El producto del título se aisló como subproducto en el EJEMPLO 223.. EM: IEN(+) m/e 583,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 581,5 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,33-11,36 (m, 1H), 8,31 (s, 1H incluye 8,30), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,11-7,23 (m, 3H), 6,20 (d, 1H), 4,92 (m, 0,6H), 4,75 (m, 0,4H), 4,12 (s, 2H), 3,42-3,53 (m, 4H), 2,82-3,16 (m, 4H), 2,24-2,41 (m, 2H), 2,02-2,15 (m, 4H), 1,60-1,95 (m, 4H).

10 EJEMPLO 222

(*cis*)-3-(4-(4-{4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol

- 15 El producto deseado fue el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 223. EM: IEN(+) m/e 583,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 581,5 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,30 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,28-7,38 (m, 3H), 7,15-7,24 (m, 2H), 6,22 (d, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,42-3,53 (m, 4H, incluye = 3,46, t, 2H), 2,89-3,16 (m, 4H), 2,24-2,41 (m, 2H), 2,02-2,14 (m, 2H), 1,68-1,94 (m, 4H).

20 EJEMPLO 223

(*trans*)-3-(4-(4-{4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol

25 EJEMPLO 223A

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 318A con 3-yodo-[(4-oxo-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]amina, preparada como se ha descrito en A. F. Burchat *et al.* Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 en el EJEMPLO 318B. EM: IEN(+) m/e 455,5 (M+H)⁺.

30 EJEMPLO 223B

El producto deseado se sintetizó sustituyendo 1-(2-hidroxietil)piperazina con 1-(3-hidroxipropil)piperazina en el EJEMPLO 134B. El diastereómero que eluyó más temprano se aisló. EM: IEN(+) m/e 583,5 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 581,6 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,25 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,28-7,38 (m, 3H), 7,16-7,25 (m, 2H), 6,22 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,42-3,53 (m, 4H, incluye = 3,48, t, 2H), 2,90-3,16 (m, 4H), 2,02-2,17 (m, 6H), 1,61-1,84 (m, 4H).

EJEMPLO 224

- 40 3-(3-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-{4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 45 El producto del título se aisló como subproducto en el EJEMPLO 225. EM: IEN(+) m/e 597,5 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 595,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,31-11,36 (m, 1H), 8,30 (s, 0,6H), 8,29 (s, 0,4H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,13-7,22 (m, 3H), 6,20 (d, 1H), 4,92 (m, 0,6H), 4,78(m, 0,4H), 4,12 (s, 2H), 3,33-3,41 (m, 4H), 3,25 (s, 1,3H), 3,22 (s, 1,7H), 2,82-3,16 (m, 4H), 2,24-2,41 (m, 2H), 2,02-2,15 (m, 4H), 1,60-1,95 (m, 4H).

EJEMPLO 225

- 50 3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-{4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 55 El producto deseado se sintetizó como una mezcla de diastereómeros sustituyendo 1-(2-hidroxietil)piperazina con 1-(3-metoxipropil)-piperazina en el EJEMPLO 134B. EM: IEN(+) m/e 597,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 595,5 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,29 (s, 1H), 8,29 (s, 1H incluye 8,30, s), 7,69 (d a, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,28-7,38 (m, 3H), 7,15-7,24 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,94 (m a, 0,5H), 4,73 (m a, 0,5H), 4,14 (s, 2H), 3,42-3,53 (m, 4H, incluye = 3,37, t, 2H), 3,25 (s, 1,5H), 3,23 (s, 1,5H), 2,90-3,16 (m, 4H), 2,02-2,18 (m, 4H), 1,60-1,94 (m, 4H).

EJEMPLO 226

- 60 2-(4-(4-{4-amino-3-(3-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)etanol

- 65 El producto del título se aisló como un subproducto en el EJEMPLO 227. EM: IEN(+) m/e 569,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 567,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,33-11,38 (m, 1H), 8,31 (s, 0,6H), 8,30 (s, 0,4H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,25-7,33 (m, 2H), 7,12-7,23 (m, 3H), 6,19 (d, 1H), 4,94 (m, 0,6H), 4,77(m, 0,4H), 4,13 (s, 2H), 3:38-3,54 (m, 4H), 2,92-3,20 (m, 4H), 2,24-2,40 (m, 2H), 1,98-2,17 (m, 4H), 1,65-1,95 (m, 2H).

EJEMPLO 227

(*cis*)-2-(4-(4-{4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol

- 5 El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 134A con el EJEMPLO 223A en el EJEMPLO 134B. El diastereómero que eluyó más temprano se aisló. EM: IEN(+) m/e 569,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 567,4 (M-H); ¹H NNM (300 MHz, DMSO-d₆) 11,29 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,69 (d a, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,29-7,37 (m, 3H), 7,15-7,24 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,89 (m a, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,42-3,53 (m, 4H, incluye = 3,69, t, 2H), 3,3-3,59 (m, 3H), 2,98-3,18 (m, 4H), 2,26-2,40 (m, 2H), 2,02-2,18 (m, 4H), 1,74-1,94 (m, 4H).

EJEMPLO 228

(*trans*)-2-(4-(4-{4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazo1o[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol

- 15 El producto deseado fue el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 227. EM: IEN(+) m/e 569,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 567,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,30 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,28-7,39 (m, 3H), 7,15-7,24 (m, 2H), 6,22 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,42-3,53 (m, 4H, incluye = 3,72, t, 2H), 3,01-3,19 (m, 4H), 2,04-2,20 (m, 4H), 1,52-1,64 (m, 2H).

EJEMPLO 229

(*cis*)-3-(4-(4-{4-amino-3-(2-bencil-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol

EJEMPLO 229A

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 318A con 3-yodo-1-(4-oxo-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se ha descrito en A. F. Burchat *et al.* Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 y el EJEMPLO 217C con el EJEMPLO 207C en el EJEMPLO 318B. EM: IEN(+) m/e 437,2

EJEMPLO 229B

- 35 El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 223A con el EJEMPLO 229A en el EJEMPLO 134B. El diastereómero que eluyó más temprano se aisló. EM: IEN(+) m/e 565,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 563,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,26 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,22-7,33 (m, 6H), 6,23 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,40-3,58 (m, 4H, incluye = 3,47, t, 2H), 2,26-2,40 (m, 1H), 2,09-3,13 (m, 3H), 2,24-2,41 (m, 1H), 2,03-2,16 (m, 2H), 1,68-1,94 (m, 4H).

EJEMPLO 230

- 40 (*trans*)-3-(4-(4-{4-amino-3-(2-bencil-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol

- 45 Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 229. EM: IEN(+) m/e 565,5 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 563,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,26 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,21-7,33 (m, 6H), 6,28 (d, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,41-3,65 (m, 4H, incluye = 3,49, t, 2H), 3,01-3,18 (m, 4H), 2,04-2,18 (m, 4H), 1,64-1,83 (m, 2H).

EJEMPLO 231

- 50 3-(2-bencil-1H-indol-5-il)-1-{4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 55 El producto deseado se sintetizó como una mezcla de diastereómeros sustituyendo 1-(3-hidroxipropil)piperazina con 1-(3-metoxipropil)piperazina y el EJEMPLO 229A con el EJEMPLO 223A en el EJEMPLO 134B. EM: IEN(+) m/e 579,5 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 577,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,26 (s, 1H), 8,31 (s, 0,6H), 8,30 (s, 0,4), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,21-7,33 (m, 7H), 6,28 (s, 1H), 4,90 (m a, 0,6H), 4,74 (m a, 0,4H), 4,11 (s, 2H), 3,42-3,53 (m, 4H, incluye = 3,38, c, 2H), 3,25 (s, 1,5H), 3,23 (s, 1,5H), 2,82-3,12 (m, 4H), 2,26-2,40 (m, 2H), 2,02-2,18 (m, 4H), 1,60-1,94 (m, 4H).

EJEMPLO 232

- 60 (*cis*)-2-(4-(4-{4-amino-3-(2-bencil-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol

- 65 El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 134A con el EJEMPLO 229A en el EJEMPLO 134B. El diastereómero que eluyó más temprano se aisló. EM: IEN(+) m/e 551,5 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 549,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,27 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,71 (d a, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,22-7,33 (m, 6H), 6,28 (s, 1H), 4,92 (m a, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,42-3,61 (m, 2H), 3,05-3,20 (m, 4H), 2,30-2,41 (m, 1H), 2,02-2,18 (m, 2H), 1,80-

1,94 (m, 2H).

EJEMPLO 233

5 *(trans)*-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol

Este ejemplo fue el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 232. EM: IEN(+) m/e 551,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 549,5 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,25 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,54-7,65 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,21-7,33 (m, 4H), 6,28 (d, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,42-3,61 (m, 2H), 3,00-3,20 (m, 4H), 2,02-2,18 (m, 4H), 1,60-1,77 (m, 2H).

EJEMPLO 234

15 *(cis)*-4-(4-(4-amino-5-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-7H-pirrol(2,3-d)pirimidin-7-il)ciclohexil)-1-isopropilpiperazin-2-ona

El producto deseado se sintetizó sustituyendo 3-yodo-1-(4-oxo-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina con *(cis)*-4-(4-(4-amino-3-yodo-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-ciclohexil)-1-isopropil-piperazin-2-ona, preparada como se describe en el documento WO 2005/074603 en el EJEMPLO 210B. EM (IEN) m/e 580 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,56 (d, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,44 (m, 6H), 2,18 (m, 4H), 1,91 (m, 4H), 1,10 (d, 6H).

EJEMPLO 235

25 *(cis)*-4-(4-(4-amino-5-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-7H-pirrol(2,3-d)pirimidin-7-il)ciclohexil)-1-isopropilpiperazin-2-ona

El producto deseado se sintetizó sustituyendo *trans*-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina con *(cis)*-4-(4-(4-amino-3-yodo-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-ciclohexil)-1-isopropil-piperazin-2-ona, preparada como se describe en el documento WO 2005/074603 en el EJEMPLO 93B. EM (IEN) m/e 596 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (m, 4H), 7,33 (t, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,45 (m, 6H), 2,18 (m, 4H), 1,91 (m, 4H), 1,10 (d, 6H).

EJEMPLO 236

35 *(cis)*-4-(4-(4-amino-5-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-7H-pirrol(2,3-d)pirimidin-7-il)ciclohexil)-1-etilpiperazin-2-ona

El producto deseado se sintetizó sustituyendo 3-yodo-1-(4-oxo-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina con *(cis)*-4-(4-(4-amino-3-yodo-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-ciclohexil)-1-etil-piperazin-2-ona, preparada como se describe en el documento WO 2005/074603 en el EJEMPLO 210B. EM (IEN) m/e 566 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,56 (d, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,84 (m, 1H), 3,66 (m, 6H), 3,39 (c, 2H), 2,17 (m, 4H), 1,91 (m, 4H), 1,07 (t, 3H).

EJEMPLO 237

45 *(cis)*-4-(4-(4-amino-5-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-7H-pirrol(2,3-d)pirimidin-7-il)ciclohexil)-1-etilpiperazin-2-ona

El producto deseado se sintetizó sustituyendo *trans*-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina con *(cis)*-4-(4-(4-amino-3-yodo-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-ciclohexil)-1-etil-piperazin-2-ona, preparada como se describe en el documento WO 2005/074603 en el EJEMPLO 93B. EM (IEN) m/e 582 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,54 (m, 4H), 7,34 (t, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 3,66 (m, 6H), 3,39 (c, 2H), 2,17 (m, 4H), 1,91 (m, 4H), 1,07 (t, 3H).

EJEMPLO 238

55 5-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-7H-pirrol(2,3-d)pirimidin-4-amina

El producto deseado se sintetizó sustituyendo 3-yodo-1-(4-oxo-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina con 3-yodo-1-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se ha descrito en A. F. Burchat *et al.* Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 en el EJEMPLO 210B. EM (IEN) m/e 538 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42, 8,41 (s, 1H), 7,67, 7,68 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,56 (d, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,80, 4,67 (m, 1H), 3,42 (m, 4H), 3,25, 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,04 (m, 4H), 1,91-1,59 (m, 4H).

EJEMPLO 239

5-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-7H-pirrolo(2,3-d)pirimidin-4-amina

- 5 El producto deseado se sintetizó sustituyendo *trans*-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina con 3-yodo-1-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se ha descrito en A. F. Burchat *et al.* Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 en el EJEMPLO 93B. EM (IEN) m/e 554 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41,8,40 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,80, 4,67 (m, 1H), 3,42 (m, 4H), 3,24, 3,06 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,04 (m, 4H), 1,91-1,59 (m, 4H).

EJEMPLO 240

7-*terc*-butil-5-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo(2,3-d)pirimidin-4-amina

- 15 El producto deseado se sintetizó sustituyendo 3-yodo-1-(4-oxo-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina con 7-*terc*-butil-5-yodo-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se ha descrito en la Solicitud de Patente de Estados Unidos US20060025383 en el EJEMPLO 210B. EM (IEN) m/e 414 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,56 (d, 1H), 5,53 (s, 2H), 1,76 (s, 9H).

EJEMPLO 241

7-*terc*-butil-5-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo(2,3-d)pirimidin-4-amina

- 25 El producto deseado se sintetizó sustituyendo *trans*-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina con 7-*terc*-butil-5-yodo-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se ha descrito en la Solicitud de Patente de Estados Unidos US20060025383 en el EJEMPLO 93B. EM (IEN) m/e 430 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,57 (s, 1H), 1,77 (s, 9H).

EJEMPLO 242

3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 35 El producto deseado se sintetizó sustituyendo 3-yodo-1-(4-oxo-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina con el EJEMPLO 48B en el EJEMPLO 210B. EM (IEN) m/e 534 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s a, 1H), 8,41 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,17 (m, 2H).

EJEMPLO 243

Ácido (*trans*)-4-((4-{4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)amino)benzoico

- 45 El producto deseado se preparó sustituyendo alcohol 3-aminobencílico con ácido 4-aminobenzoico en el EJEMPLO 210C. El diastereómero que eluyó más temprano se aisló. EM: IEN(+) m/e 576,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 574,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,39 (s, 1H) 7,88 (d, 1H), 7,65-7,71(m, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,31-7,40 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,12-7,20 (m, 2H), 6,62-6,65 (m, 3H), 5,55 (s, 2H), 4,78 (a, 1H), 3,46 (m, 1H), 2,10-2,28 (m, 4H), 1,97-2,08 (m, 2H), 1,39-1,55 (m, 2H).

EJEMPLO 244

Ácido (*cis*)-4-((4-{4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)amino)benzoico

- 55 El producto deseado fue el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 243. EM: IEN(+) m/e 576,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 574,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,40 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,65-7,70(m, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,12-7,20 (m, 2H), 6,62-6,69 (m, 3H), 5,55 (s, 2H), 4,85 (a, 1H), 3,67 (m, 1H), 2,24-2,41 (m, 2H), 1,93-2,09 (m, 2H), 1,80-1,93 (m, 4H).

EJEMPLO 245

3-(2-(2-clorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 65 El producto deseado se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 48 sustituyendo fenilacetaldehído con 2-clorofenilacetaldehído en el EJEMPLO 48D. EM (IEN) m/e 551 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (s a,

1H), 8,41 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,53 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,18 (m, 2H).

EJEMPLO 246

5

3-(2-(3-metilbencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 48 sustituyendo fenilacetaldehído con 3-metilfenilacetaldehído en el EJEMPLO 48D. EM (IEN) m/e 531 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,91 (s a, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,38 (d, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,24(m, 3H), 7,14 (d, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,17 (m, 2H).

EJEMPLO 247

15 3-(2-(2-bromobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 48 sustituyendo fenilacetaldehído con 2-bromofenilacetaldehído en el EJEMPLO 48D. EM (IEN) m/e 597 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,92 (s a, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,38 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,72 (m, 4H), 7,50 (m, 2H), 7,32(m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,17 (m, 2H).

EJEMPLO 248

25 3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 48 sustituyendo fenilacetaldehído con 2-metoxifenilacetaldehído en el EJEMPLO 48D. EM (IEN) m/e 547 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s a, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,38 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,36(m, 2H), 7,00 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,17 (m, 2H).

EJEMPLO 249

35 (*trans*)-4-(4-{4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil}piperazin-1-il)-2-metilbutan-2-ol

El producto deseado fue el diastereómero que eluyó más rápido, preparado como se ha descrito en el EJEMPLO 31 sustituyendo 3-hidroxipirrolidina con 1-(3-hidroxi-3-metilbutil)piperazina en el EJEMPLO 31C. EM (IEN) m/e 594 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,42-7,34 (m, 5H), 4,75 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,56-3,36 (m, 4H), 3,11-2,97 (m, 6H), 2,10 (m, 6H), 1,69 (m, 4H), 1,15 (s, 6H).

EJEMPLO 250

45 (*cis*)-4-(4-{4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil}piperazin-1-il)-2-metilbutan-2-ol

El producto deseado fue el diastereómero que eluyó más lento preparado como se ha descrito en el EJEMPLO 31 sustituyendo 3-hidroxipirrolidina con 1-(3-hidroxi-3-metilbutil)piperazina en el EJEMPLO 31C. EM (IEN) m/e 594 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,42-7,31 (m, 5H), 4,92 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,56 (m, 5H), 3,14 (m, 5H), 2,35 (m, 2H), 2,07 (m, 3H), 1,87 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,13 (s, 6H).

EJEMPLO 251

(*cis*)-3-((4-{4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)amino)propan-1-ol

55 El producto deseado fue el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 252. EM: IEN(+) m/e 514,3 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 512,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,32 (s, 1H), 8,30 (a, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 2H), 6,63 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,91 (a, 1H), 3,49 (t, 1H), 3,29 (a, 1H), 3,03 (a, 2H), 2,28-2,40 (m, 2H), 2,18-2,24 (m, 6H), 1,71-1,81 (m, 2H).

EJEMPLO 252

(*trans*)-3-((4-{4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)amino)propan-1-ol

65 El producto deseado se preparó sustituyendo alcohol 3-aminobencílico con 3-amino-1-propanol en el EJEMPLO 210C. El diastereómero que eluyó más temprano se aisló. EM: IEN(+) m/e 514,3 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 512,3 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,38 (a, 1H), 8,30 (s, 1H) 7,84 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,32-

7,38 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 2H), 6,62 (d, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,73 (a, 1H), 3,51 (t, 1H), 3,24 (a, 1H), 3,03 (a, 2H), 2,18-2,20 (m, 2H), 2,02-2,16 (m, 3H), 1,90-2,01 (a, 1H), 1,70-1,81 (m, 2H), 1,53-1,67 (a, m., 2H).

EJEMPLO 253

5

2-((4-{4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)amino)etanol

El producto deseado se preparó sustituyendo alcohol 3-aminobencílico con 2-amino-1-etanol en el EJEMPLO 210C. EM: IEN(+) m/e 500,3 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 498,3 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,50 (a, 1H), 8,40 (a, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,32-7,49 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 2H), 6,63 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,91 (a, 0,5H), 4,71 (a, 0,5H), 3,28 (a, 1H), 3,05 (a, 2H), 2,31-2,41 (m, 1H), 2,16-2,27 (m, 1H), 1,89-2,12 (m, 6H), 1,56-1,70 (a, m., 2H).

10

EJEMPLO 254

15

2-{2-((4-{4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)amino)etoxi}etanol

El producto deseado se preparó sustituyendo alcohol 3-aminobencílico con 2-(2-aminoetoxi)etanol en el EJEMPLO 210C. EM: IEN(+) m/e 544,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 542,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,50 (a, 0,7H), 8,40 (a, 0,3H), 8,32 (s, 1H), 7,84-7,89 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,40-7,49 (m, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,91 (a, 0,3H), 4,71 (a, 0,7H), 3,66-3,71 (m, 2H), 3,49-3,59 (m, 4H), 3,14-3,34 (m, 2H), 2,17-2,28 (m, 1H), 1,88-2,15 (m, 6H), 1,41-1,72 (a, m., 2H).

20

EJEMPLO 255

25

(*cis*)-(2R)-3-((4-{4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil) amino)propano-1,2-diol

El producto deseado se preparó sustituyendo alcohol 3-aminobencílico con S-(-)-3-amino-1,2-propanodiol en el EJEMPLO 210C. El diastereómero que eluyó más temprano se aisló. EM: IEN(+) m/e 530,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 528,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,40 (a, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,90 (a, 1H), 3,41-3,47 (m, 1H), 3,24-3,36 (m, 2H), 3,07-3,19 (a, 1H), 2,77-2,90 (a, 1H), 2,30-2,46 (a, 2H), 1,87-2,14 (m, 6H).

30

EJEMPLO 256

35

(*trans*)-(2R)-3-((4-{4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)amino)propano-1,2-diol

El producto deseado fue el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 255. EM : IEN(+) m/e 530,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 528,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,47 (a, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,70 (a, 1H), 3,80 (a, 1H), 3,43-3,49 (m, 1H), 3,31-3,37 (m, 1H), 3,19-3,29 (a, 1H), 3,06-3,17 (a, 1H), 2,81-2,94 (a, 1H), 2,14-2,30 (a, 2H), 1,89-2,13 (m, 5H), 1,54-1,77 (m a, 2H).

40

45

EJEMPLO 257

2,2'-(4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexilazanedil)dietanol

El producto deseado se preparó sustituyendo alcohol 3-aminobencílico con dietanolamina en el EJEMPLO 210C. EM: ES1(+) m/e 544,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 542,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,68-8,83 (a, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,57-7,59 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,04 (a, 0,6H), 4,91 (a, 0,4H), 3,76-3,80 (m, 4H), 3,28-3,36 (m, 4H), 1,81-2,35 (m, 8H).

50

55

EJEMPLO 258

(*cis*)-N-(4-{4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)-beta-alanina

El producto deseado se preparó sustituyendo alcohol 3-aminobencílico con -alanina en el EJEMPLO 210C. El diastereómero que eluyó más temprano se aisló. EM: IEN(+) m/e 528,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 526,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,34 (a, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,90 (a, 1H), 3,15-3,24 (a, 3H), 2,64 (t, 2H), 2,24-2,39 (m, 2H), 1,88-2,08 (m, 6H).

60

65

EJEMPLO 259

(*trans*)-N-(4-{4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)-beta-alanina

- 5 El producto deseado fue el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 258. EM: IEN(+) m/e 528,3 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 526,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,45 (a, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,66-4,71 (a, 1H), 3,14-3,29 (a, 3H), 2,67 (t, 2H), 1,91-2,33 (m, 6H), 1,54-1,69 (m, 2H).

10 EJEMPLO 260

(*trans*)-4-{4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexanol

- 15 Al EJEMPLO 339C (0,13 g, 0,28 mmol) en una solución 0,2 M de MeOH/AcOH (9/1 v/v), se le añadió NaCNBH₃ (0,035, 0,558 mmol). La reacción se agita a TA durante 1,5 h, se diluyó con CH₂Cl₂, y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtró, se redujo al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa. EM (IEN) m/e 470 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,06-1,91 (m, 6H), 1,42 (m, 2H).

20 EJEMPLO 261

N-(4-{4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)-L-alanina

- 25 El producto deseado se preparó sustituyendo alcohol 3-aminobencílico con L-alanina en el EJEMPLO 210C. EM: IEN(+) m/e 528,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 526,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,93 (a, 1H), 8,81 (a, 1H), 8,34 (a, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,57-7,59 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,89 (a, 0,4H), 4,69 (m, 0,6H), 4,17 (m, 1H), 3,30 (a, 2H), 2,35-2,46 (m a, 1H), 1,90-2,28 (m, 6H), 1,67-1,77 (m a, 1H), 1,47 (m, 3H).

30 EJEMPLO 262

(*cis*)-N-(4-{4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)-D-alanina

- 35 El producto deseado se preparó sustituyendo alcohol 3-aminobencílico con D-alanina en el EJEMPLO 1011C. El diastereómero que eluyó más temprano se aisló. EM: IEN(+) m/e 528,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 526,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,82 (a, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,13-7,15 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,89 (a, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,31 (a, 2H), 2,33-2,47 (m a, 2H), 1,90-2,09 (m, 6H), 1,46 (d, 3H).

40 EJEMPLO 263

(*trans*)-N-(4-{4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)-D-alanina

- 45 El producto deseado fue el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 258. EM: IEN(+) m/e 528,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 526,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,92 (a, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,69 (a, 1H), 4,18 (m, 1H), 1,89-2,27 (m, 8H), 1,55-1,75 (m, 2H), 1,48 (d, 3H).

EJEMPLO 264

50

N-(4-{4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)-N-metilglicina

- 55 El producto deseado se preparó sustituyendo alcohol 3-aminobencílico con sarcosina en el EJEMPLO 210C. EM: IEN(+) m/e 528,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 526,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,63 (a, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,57-7,59 (m, 1H), 7,40-7,49 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 1H), 7,12-7,18 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,00 (a, 0,4H), 4,78 (m, 0,6H), 4,15 (m, 1H), 3,49 (a, 2H), 2,85 (s, incluye 2,82, s., 3H), 2,30-2,38 (m a, 1H), 2,06-2,22 (m, 4H), 1,91-2,04 (m, 2H), 1,76-1,90 (m a, 1H).

EJEMPLO 265

60

(*trans*)-1-{4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil}-3-(2-(2-tilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 265A

4-(4-amino-3-(2-(tiofen-2-ilmetil)-1H-benzo(d)imidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexanona

- 5 Una suspensión del EJEMPLO 31A (0,88 g, 2,4 mmol), 2-(tiofen-2-il)acetaldehído (0,32 g, 2,5 mmol), Na₂S₂O₄ 1 M (7,2 ml), 7,2 mmol) en EtOH (8 ml) se colocó en un reactor de microondas y se calentó a 130 °C durante 20 min. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH₄OH 5 M, se diluyó con CH₂Cl₂/IPA (4/1 v/v). Las fases resultantes se separaron, los orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se redujeron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color castaño (0,2 g, rendimiento del 20 %).

EJEMPLO 265B

A una mezcla del EJEMPLO 265A (0,22 g, 0,5 mmol) y 1-(3-metoxipropil)piperazina (0,39 g, 2,48 mmol) en una solución 0,3 M de MeOH/AcOH (9/1 v/v) se le añadió NaCNBH₃ (0,094 g, 1,5 mmol). La reacción se calentó a 80 °C. Después de 2 h de calentamiento, la reacción se enfrió a TA, se purificó directamente por HPLC de fase inversa, usando las siguientes condiciones de columna: TFA al 0,15 % en CH₃CN/0,15 % en H₂O para proporcionar 55 mg del material deseado. (IEN(+)) m/e 586 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,32 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,49 (d, 1H); 7,13 (m, 1H); 7,05 (dd, 1H); 4,76 (m, 2H); 4,66 (s, 2H); 3,39 (t, 2H); 3,25 (s, 3H); 3,01 (m a, 3H); 2,11 (m a, 5H); 1,89-182 (m, 2H); 1,75-1,65 (m, 2H).

EJEMPLO 266

3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(1'-(3-metoxipropil)-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 266A

El compuesto del título, en forma de un sólido de color castaño, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 139B sustituyendo el EJEMPLO 139A con el EJEMPLO 201A excepto que la purificación se hizo en fase normal sobre gel de sílice. EM (IEN+) m/e 525 (M+H)⁺; (IEN(-)) m/e 523 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,45 (s a, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,33 (m, 6H); 4,90 (m, 1H); 4,21 (s, 2H); 4,09 (m, 2H); 3,00 (m, 2H); 1,96 (m, 4H); 1,43 (s, 9H); 1,25 (m, 2H).

EJEMPLO 266B

3-(2-bencil-1H-benzo(d)imidazol-6-il)-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El compuesto del título, en forma de una espuma de color castaño, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 201C sustituyendo el EJEMPLO 201B con el EJEMPLO 266A. EM (IEN+) m/e 425 (M+H)⁺; (IEN(-)) m/e 423 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,78 (m, 1H); 8,47 (m, 1H); 8,34 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,87 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,42 (m, 4H); 7,33 (m, 1H); 5,09 (m, 1H); 4,87 (s muy a, 2H); 4,51 (s, 2H); 3,45 (m, 2H); 3,22 (m, 2H); 2,35 (m, 2H); 2,15 (m, 2H).

EJEMPLO 266C

3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(1'-(3-metoxipropil)-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El compuesto del título, en forma de un sólido de color castaño, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 201D sustituyendo el EJEMPLO 201C con el EJEMPLO 266B y 1-metilpiperidin-4-ona con 1-(3-metoxipropil)piperidin-4-ona. EM (IEN+) m/e 580 (M+H)⁺; (IEN(-)) m/e 578 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,79 (s a, 1H); 9,48 (s a, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,56 (d, 1H); 7,37 (m, 4H); 7,28 (m, 1H); 5,12 (m, 1H); 4,36 (s, 2H); 3,65 (m, 3H); 3,40 (s muy a, 1H); 3,25 (s, 3H); 3,12 (m, 4H); 2,99 (m, 4H); 2,28 (m, 6H); 1,90 (m, 6H).

EJEMPLO 267

(*cis*)-2-{4-(4-(4-amino-3-{1-(2-(difluorometoxi)bencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il}etanol

EJEMPLO 267A

El producto deseado se sintetizó sustituyendo bromuro de 2-fluorobencilo con bromuro de 2-(difluorometoxi)bencilo en el EJEMPLO 210A.

EJEMPLO 267B

El producto deseado se sintetizó sustituyendo EJEMPLO 267A con el EJEMPLO 210A en el EJEMPLO 210B.

EJEMPLO 267C

El EJEMPLO 267B (75 mg, 0,15 mmol) se disolvió en 3 ml de metanol y 0,3 ml de ácido acético a temperatura ambiente. Se añadió 1-(2-hidroxietil)piperazina (184 l, 1,5 mmol) y se agitó durante 30 minutos más. S añadió cianoborohidruro de (poliestirilmetil)trimetilamonio (4,2 mmol/g, 180 mg, 0,75 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h. Después de retirarse el material insoluble, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC. El diastereómero que eluyó más temprano se aisló, dando 19 mg del producto del título. EM: IEN(+) m/e 617,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,32 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,35-7,43 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,16 (dt, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,91 (m, 1H), 3,69 (t, 2H), 3,42-3,59 (m, 4H), 3,00-3,20 (m, 4H), 2,26-2,40 (m, 2H), 2,00-2,14 (m, 2H), 1,75-1,93 (m, 2H).

EJEMPLO 268

(*trans*)-2-{4-(4-(4-amino-3-{1-(2-(difluorometoxi)bencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il}etanol

El producto deseado fue el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 267. EM: IEN(+) m/e 617,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 615,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,31 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,34-7,43 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,16 (dt, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,72 (t, 2H), 3,42-3,59 (m, 4H), 3,00-3,20 (m, 4H), 2,04-2,20 (m, 6H), 1,60-1,78 (m, 2H).

EJEMPLO 269

(*cis*)-3-{4-(4-(4-amino-3-{1-(2-(difluorometoxi)bencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il}propan-1-ol

El producto deseado se sintetizó sustituyendo hidroxietilpiperazina con 1-(3-hidroxipropil)piperazina en el EJEMPLO 268C. El diastereómero que eluyó más temprano se aisló. EM: IEN(+) m/e 631,5 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,32 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,35-7,43 (m, 2H), 7,26 (dd, 1H), 7,16 (dt, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,91 (m, 1H), 3,42-3,57 (m, 4H, incluye 3,47, t, 2H), 3,00-3,20 (m, 4H), 2,26-2,40 (m, 2H), 2,00-2,14 (m, 2H), 1,75-1,96 (m, 4H).

EJEMPLO 270

(*trans*)-3-{4-(4-(4-amino-3-{1-(2-(difluorometoxi)bencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il}propan-1-ol

El producto deseado fue el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 269. EM: IEN(+) m/e 637,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 629,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,31 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,34-7,42 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,16 (dt, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,49 (t, 2H), 3,42-3,59 (m, 4H), 2,93-3,20 (m, 4H), 2,00-2,20 (m, 6H), 1,60-1,82 (m, 4H).

EJEMPLO 271

3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzimidazol-5-il)-1-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 48 sustituyendo fenilacetaldéido con 2,6-difluorofenilacetaldéido en el EJEMPLO 48D. EM (IEN) m/e 553 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s a, 1H), 8,41 (m, 3H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,61 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,16 (m, 2H).

EJEMPLO 272

2-{4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-1,4'-bipiperidin-1'-il}etanol

El compuesto del título, en forma de un sólido color amarillo naranja, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 266 sustituyendo 1-(3-metoxipropil)piperidin-4-ona con 1-(2-hidroxietil)piperidin-4-ona en el EJEMPLO 266C. EM (IEN+) m/e 552 (M+H)⁺; (IEN-) m/e 550 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,79 (s a, 1H), 9,48 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 5,42 (s a, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,73 (m, 3H), 3,62 (m, 4H), 3,45 (s muy a, 3H), 3,17 (m, 4H), 3,03 (m, 4H), 2,26 (m, 4H), 2,00 (m, 2H).

EJEMPLO 273

3-{4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-1,4'-bipiperidin-1'-il}propan-1-ol

- 5 El compuesto del título, en forma de un sólido de color amarillo, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 266 sustituyendo 1-(3-metoxipropil)piperidin-4-ona con 1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-ona en el EJEMPLO 266C. EM (IEN⁺) m/e 566 (M+H)⁺; (IEN⁻) m/e 564 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,79 (s a, 1H), 9,48 (s a, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,80 (s muy a, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,65 (m, 6H), 3,49 (m, 3H), 3,39 (s muy a, 1H), 3,13 (m, 4H), 2,99 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

EJEMPLO 274

3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(1'-(2-metoxietil)-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 15 El compuesto del título, en forma de un sólido de color blanquecino, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 266 sustituyendo 1-(3-metoxipropil)piperidin-4-ona con 1-(2-metoxietil)piperidin-4-ona en el EJEMPLO 266C. EM (IEN[±]) m/e 566 (M+H)⁺; (IEN⁻) m/e 564 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,82 (s a, 1H), 9,67 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,29 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,66 (m, 6H), 3,46 (s muy a, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,28 (m, 4H), 3,03 (m, 2H), 2,26 (m, 4H), 1,98 (m, 2H).

EJEMPLO 275

2-(4-{4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}-1,4'-bipiperidin-1'-il)etanol

- 25 El compuesto del título, en forma de un sólido de color castaño, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 201 sustituyendo 1-metilpiperidin-4-ona con 1-(2-hidroxietil)piperidin-4-ona en el EJEMPLO 201D. EM (IEN⁺) m/e 585 (M+H)⁺; (IEN⁻) m/e 583 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,74 (s a, 1H), 9,45 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,40 (s a, 1H), 5,11 (m, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,64 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,47 (m, 3H), 3,16 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 2,00 (m, 2H).

EJEMPLO 276

3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-(2-metoxietil)-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 35 El compuesto del título, en forma de un sólido de color castaño, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 201 sustituyendo 1-metilpiperidin-4-ona con 1-(2-metoxietil)piperidin-4-ona en el EJEMPLO 201D. EM (IEN⁺) m/e 599 (M+H)⁺; (IEN⁻) m/e 597 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,80 (s a, 1H), 9,65 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,11 (m, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,59 (m, 2H), 3,49 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,26 (m, 4H), 1,98 (m, 2H).

EJEMPLO 277

3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 45 El producto deseado se preparó sustituyendo alcohol 3-aminobencílico con 1-(2-piridil)piperazina en el EJEMPLO 210C. EM ((+)-IEN) 602,4 m/z (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) 8,23 (s, 1 H), 8,10 (m, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,66 - 7,09 (m, 8 H), 6,80 (m, 1 H), 6,62 (m, 2 H), 4,84 - 4,65 (m, 1 H), 3,48 (s a, 4 H), 2,70 - 2,60 (m, 3 H), 2,32 - 1,52 (m, 10 H).

EJEMPLO 278

(*trans*)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 55 El producto deseado se preparó sustituyendo 3-hidroxiprolina con 1-(2-piridil)piperazina en el EJEMPLO 31C. El diastereómero que eluyó más rápido se aisló. EM ((+)-IEN) 585,4 m/z (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) 8,23 (s, 1 H), 8,11 (m, 1 H), 7,71 - 7,23 (m, 11 H), 6,81 (m, 1 H), 6,62 (m, 1 H), 4,67 (m, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 3,46 (m, 4 H), 2,63 (m, 4 H), 2,09 - 1,99 (m, 6 H), 1,53 (m, 2 H).

EJEMPLO 279

(*cis*)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 5 Este es el diastereómero que eluyó más lento del EJEMPLO 278. EM ((+)-IEN) 585,4 m/z (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) 8,24 (s, 1 H), 8,11 (m, 1 H), 7,82 - 7,55 (m, 11 H), 6,79 (m, 1 H), 6,61 (m, 1 H), 4,83 (m, 1 H), 4,21 (s, 2H), 3,51 (m, 4 H), 2,58 (m, 4 H), 2,31 (m, 3 H), 2,09 (m, 2 H), 1,82 -1,58 (m, 4 H).

EJEMPLO 280

- 10 (*trans*)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(2-(piridin-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 280A

- 15 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benceno-1,2-diamina

El EJEMPLO 2A (5 g, 18,5 mmol) se disolvió en 100 ml de EtOAc, se trató con Pd al 10 %/C (2 g, 1,89 mmol). La mezcla se colocó en un aparato de hidrogenación Parr a 0,41 Mpa de H₂ a TA durante 18 h. La reacción se filtró, y se redujo al vacío. El producto se trituró con Et₂O/ hexanos y se llevó a cabo sin purificación adicional.

- 20 EJEMPLO 280B

Se suspendió clorhidrato del ácido 2-(piridin-2-il)acético (0,81 g, 4,7 mmol) en THF (7 ml) a TA y se añadió Et₃N (0,47 ml, 4,7 mmol). Después de 10 min, se añadió CDI (0,7 g, 4,48 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C. Después de 30 min, se añadió el EJEMPLO 280A (1 g, 4,2 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h a 50 °C. La reacción se enfrió, se detuvo con agua y se diluyó con EtOAc. Los extractos orgánicos se separaron, se extrajeron los orgánicos con EtOAc (2 x 30 ml). Los orgánicos se agruparon, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se redujeron al vacío sobre sílice. La reacción se purificó mediante un sistema de purificación Intelliflash-280 (hexanos/EtOAc) para proporcionar una mezcla de los productos de amida deseados.

- 30 EJEMPLO 280C

A una suspensión de 3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina (0,27 g, 0,63 mmol, preparado como se describe en el documento WO 2005/074603), EJEMPLO 280B (0,45 g, 1,27 mmol), aducto de diclorometano y dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) paladio (II) (0,022 g, 0,03 mmol) en DME 0,3 M / agua (2/1, v/v) se le añadió Na₂CO₃ acuoso 2 M (0,63 ml, 1,27 mmol). La reacción se calentó en un reactor de microondas durante 20 min a 130 °C. La reacción se filtró sobre Celite, se lavó el lecho con CH₂Cl₂. El filtrado se secó sobre MgSO₄, se filtró, se redujo al vacío sobre sílice. La reacción se purificó mediante un sistema de purificación Intelliflash-280 (CH₂Cl₂/ MeOH) para proporcionar una mezcla de los productos deseados.

- 40 EJEMPLO 280D

El EJEMPLO 280C (0,25 g, 0,47 mmol) se suspendió en AcOH (2 ml), y se calentó a 100°C durante 1,5 h. Los contenidos se enfriaron a TA, se diluyó con CH₂Cl₂/IPA (4/1) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se redujeron al vacío. El material se purificó por HPLC de fase inversa usando las siguientes condiciones de columna: TFA al 0,15 % en CH₃CN/ 0,15 % en H₂O para proporcionar el producto deseado. (IEN(+)) m/e 510 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,49 (s, 1H); 8,53-8,51 (m, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,80-7,75 (m, 2H); 7,68-7,75 (m, 1H); 7,45-7,40 (m, 3H); 7,30-7,26 (m, 1H); 4,70-4,60 (m, 1H); 4,39 (s, 2H); 5,39-3,56 (m, 5H); 2,41-2,31 (m, 2H); 2,08-1,96 (m, 8H); 1,53-1,40 (m, 3H).

- 50 EJEMPLO 281

3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(1'-isobutil-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 55 El compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 266 sustituyendo 1-(3-metoxipropil)piperidin-4-ona con 1-isobutylpiperidin-4-ona en el EJEMPLO 266C. EM (IEN+) m/e 564 (M+H)⁺; (IEN-) m/e 562 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,85 (s a, 1H), 9,20 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,83 (s a, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 2,97 (m, 4H), 2,54 (m, 2H), 2,26 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 0,97 (d, 6H).

- 60 EJEMPLO 282

(*trans*)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(2-(piridin-3-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 65

EJEMPLO 282A

El producto deseado se preparó sustituyendo clorhidrato del ácido 2-(piridin-2-il)acético con clorhidrato del ácido 2-(piridin-3-il)acético en el EJEMPLO 280B.

EJEMPLO 282B

El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 280B con el EJEMPLO 282A en el EJEMPLO 280C.

EJEMPLO 282D

El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 280C con el EJEMPLO 282B en el EJEMPLO 280D. (IEN(+)) m/e 510 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,84 (s a, 1H); 8,77 (m, 1H); 8,66-8,64 (m, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,07-8,04 (m, 1H); 7,87-7,81 (m, 2H); 7,66,7,60 (m, 2H); 4,85-4,74 (m, 1H); 4,57 (s, 2H); 4,06-4,02 (m, 2H); 3,75-3,67 (t, 2H); 3,48-3,38 (m, 3H); 3,22-3,11 (m, 2H); 2,30-2,20 (m, 2H); 2,16-2,07 (m, 2H); 1,83-1,70 (m, 2H).

EJEMPLO 283

(*cis*)-1-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)ciclobutil)imidazo(1,5-a)pirazin-8-amina

EJEMPLO 283A

Diclorhidrato de (3-cloropirazin-2-il)metanamina

A una solución de (3-cloropirazin-2-il)metanol (B. Klein *et al.* J. Org. Chem. 1963, 28, 1682.) (10,78 g, 74,6 mmol), ftalimida (13,18 g, 89,7 mmol) y trifenilfosfina (23,78 g, 90,8 mmol) en THF (350 ml) se le añadió DIAD (17,8 ml, 90,8 mmol) y la mezcla se agitó a temp. ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró por evaporación rotatoria. El intermedio 2-((3-cloropirazin-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona se recogió en CH₂Cl₂ (300 ml) y metanol (450 ml) y se trató con hidrazina anhidra (6,0 ml, 190 mmol) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se filtró y se descartó el precipitado. El filtrado se concentró por evaporación rotatoria, después se recogió en EtOAc y se volvió a filtrar. El filtrado se concentró a sequedad, se disolvió en 600 ml de EtOAc, después se trató con 40 ml de HCl 4 N en dioxano. Los sólidos precipitados se recogieron, se lavaron con éter y se secaron al vacío para dar 12,53 g de un sólido de color castaño.

EJEMPLO 283B

N-((3-cloropirazin-2-il)metil)-3-metilenociclobutanocarboxamida

EDCI (13,47 g, 70 mmol), DMAP (1,19 g, 9,8 mmol) y el EJEMPLO 283A (12,5 g, 58 mmol) en CH₂Cl₂ (300 ml) se trataron con etildisopropilamina (20 ml, 170 mmol) y ácido 3-metilen-ciclobutanocarboxílico (Caserio *et al.* J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 5507)(6,59 g, 59 mmol). Después de 8 h a temperatura ambiente, se añadieron 2,88 g más de EDCI y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró mediante un evaporador rotatorio, se diluyó con EtOAc (600 ml), después se lavó secuencialmente con agua (2 x), NaHCO₃ acuoso (2 x) y salmuera (2 x) y se secó (Na₂SO₄). La retirada del disolvente dio un aceite de color rojo pardo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-70 %/hexanos para proporcionar 6,55 g de producto.

EJEMPLO 283C

8-cloro-3-(3-metilenociclobutil)imidazo(1,5-a)pirazina

El EJEMPLO 283B (6,55 g, 27,6 mmol) en acetonitrilo (130 ml) se trató con DMF (0,3 ml) y POCl₃ (13 ml, 138 mmol) y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 55 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió y se concentró por evaporación rotatoria, y los residuos se trataron con Na₂CO₃ ac., después, se extrajeron dos veces con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron, se secaron (Na₂SO₄). El producto en bruto se adsorbió sobre Celite y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50 %/hexanos para dar el producto en forma de un sólido de color blanquecino (4,36 g).

EJEMPLO 283D

3-(8-cloroimidazo(1,5-a)pirazin-3-il)-1-(hidroximetil)ciclobutanol

El EJEMPLO 283C (4,36 g, 19,8 mmol) en THF (240 ml) y agua (25 ml) se trató con NMMO (4,8 ml, 20 mmol) y osmiato potásico dihidrato (0,290 g, 0,87 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió sulfito sódico (11,5 g) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min, después se concentró por evaporación rotatoria. Los residuos se repartieron entre EtOAc (400 ml) y agua (250 ml) y los orgánicos se lavaron

con salmuera. Los lavados acuosos combinados se volvieron a extraer con 4 X 100 ml de EtOAc y las fases de EtOAc combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente dio el producto en forma de una espuma de color blanco (2,55 g).

5 EJEMPLO 283E

3-(8-cloro-1-yodoimidazo(1,5-a)pirazin-3-il)-1-(hidroximetil)ciclobutanol

10 El EJEMPLO 283D (2,55 g, 10,1 mmol) y N-yodo-succinimida (2,87 g, 12,8 mmol) en DMF (25 ml) se agitaron a 60 °C durante 4,5 h. La mezcla se secó al vacío, y los residuos se adsorbieron sobre Celite y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con CH₃OH al 0-5 %/CH₂Cl₂ para dar el producto en forma de una goma de color pardo claro (3,60 g).

15 EJEMPLO 283F

3-(8-cloro-1-yodoimidazo(1,5-a)pirazin-3-il)ciclobutanona

20 Una solución del EJEMPLO 283E (3,60 g, 9,5 mmol) en THF (100 ml) y agua (25 ml) se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se trató con peryodato sódico (2,42 g, 11,3 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 3,5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con salmuera (3 x), después se secó (MgSO₄). La retirada del disolvente y el secado al vacío proporcionaron el producto en forma de un sólido de color castaño (2,68 g).

EJEMPLO 283G

25 8-cloro-1-yodo-3-((1s,3s)-3-(4-metilpiperazin-1-il)ciclobutil)imidazo(1,5-a)pirazina

30 El EJEMPLO 283F (2,68 g, 7,7 mmol), N-metil-morfolina (0,90 ml, 8,1 mmol) y NaBH(OAc)₃ (3,34 g, 15,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (150 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró por evaporación rotatoria y los residuos se repartieron entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente dio el producto en forma de un sólido de color amarillo claro (2,94 g).

EJEMPLO 283H

35 1-yodo-3-((1s,3s)-3-(4-metilpiperazin-1-il)ciclobutil)imidazo(1,5-a)pirazin-8-amina

40 Una bomba de presión se cargó con el EJEMPLO 283G (2,94 g, 6,8 mmol), amoníaco 2 N en isopropanol (50 ml) y amoníaco anhidro (20 ml) y se calentó a 110 °C durante 48 h. Después de la retirada del disolvente, los residuos se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla de metanol saturado al 7 % con amoníaco /CH₂Cl₂ para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (1,85 g).

EJEMPLO 283I

45 (*cis*)-1-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)ciclobutil)imidazo(1,5-a)pirazin-8-amina

50 A un recipiente de reacción de microondas se le añadieron el EJEMPLO 283H (0,049 g, 0,12 mmol), el EJEMPLO 93A (0,096 g, 0,26 mmol), K₂CO₃ (0,078 g, 0,56 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,015 g, 0,012 mmol) y 2:1 DME:H₂O (2 ml:1 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a temperatura de control en un Sintetizador Personal Chemistry Smith durante un total de 20 minutos a una temperatura diana de 150 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y los orgánicos se lavaron secuencialmente con Na₂CO₃ acuoso (2 x) y salmuera, después se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa usando CH₃CN/agua/TFA al 0,15 % para proporcionar la sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,040 g). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,54 (m, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,34 (td, 1H); 7,26 (td, 1H); 7,07 (d, 1H); 6,8 (d, 1H); 6,66 (d, 1H); 5,60 (s, 2H); 3,80-3,60 (m, 8H); 3,46 (m, 1H); 3,00 (m, 1H); 2,76 (s, 3H); 2,65-2,58 (m, 2H); 2,29-2,25 (m, 2H).

EJEMPLO 284

60 (*cis*)-1-(2-bencil-1H-indol-5-il)-3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)ciclobutil)imidazo(1,5-a)pirazin-8-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 93A con el EJEMPLO 206C en el EJEMPLO 283I. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,31 (s, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,34 (s, 2H); 7,32 (m, 2H); 7,28 (dd, 1H); 7,23 (m, 1H); 7,06 (d, 1H); 6,28 (s, 1H); 4,11 (s, 2H); 3,80-3,60 (m, 8H); 3,46 (m, 1H); 3,00 (m, 1H); 2,76 (s, 3H); 2,65-2,58 (m, 2H); 2,29-2,25 (m, 2H).

EJEMPLO 285

(*cis*)-1-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)ciclobutil)imidazo(1,5-a)pirazin-8-amina

- 5 El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 93A con el EJEMPLO 188C en el EJEMPLO 2831, RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 (d, 1H); 7,81 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,61 (dd, 1H); 7,45-7,36 (m, 4H); 7,32 (m, 1H); 7,13 (d, 1H); 4,11 (s, 2H); 3,80-3,60 (m, 8H); 3,46 (m, 1H); 3,00 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,65-2,58 (m, 2H); 2,29-2,25 (m, 2H).

10 EJEMPLO 286

(*trans*)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(2-(tien-3-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 286A

- 15 A una suspensión del EJEMPLO 7A (2,9 g, 6,62 mmol) en THF/ MeOH (30 ml/ 30 ml), se le añadió Pd/C (0,6 g, Pd al 0,05 % en peso). La muestra se purgó con H₂, después se evacuó (3 veces). La reacción se colocó en un hidrogenador Parr a 0,41 Mpa de H₂ durante 1,51 h. La reacción se filtró sobre un filtro de Teflón, se lavó con THF. Los lavados orgánicos se combinaron, se redujeron al vacío sobre sílice. Se purificó mediante un sistema de purificación Intelliflash-280 (CH₂Cl₂/MeOH/ NH₄OH) para proporcionar un sólido de color castaño del intermedio deseado (2 g, rendimiento del 75 %).
- 20

EJEMPLO 286B

- 25 Se disolvieron ácido 2-(tiofen-3-il)acético (0,057 g, 0,4 mmol) y CDI (0,062 g, 0,38 mmol) en 1 ml de NMP y la reacción se calentó inmediatamente a 50 °C durante 30 min. Se añadió el EJEMPLO 286A (0,15 g, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1,5 h. A la mezcla de reacción en bruto se le añadió AcOH (1 ml) y la reacción se calentó a 90 °C durante 12 h. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con CH₂Cl₂/IPA (4/1 v/v) y se detuvo con NaOH 1 M. Las fases resultantes se separaron, se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂/IPA (2x25 ml). Los extractos orgánicos se agruparon, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se redujeron al vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC de fase inversa usando las siguientes condiciones: TFA al 0,15 % en CH₃CN/0,15 % en H₂O para proporcionar el producto deseado. (IEN(+)) m/e 515 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,42 (s a, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,73-7,68 (m, 1H); 7,67-7,60 (m, 1H); 7,51-7,49 (m, 1H); 7,44-7,41 (dd, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,11 (dd, 1H); 4,65 (m, 1H); 4,22 (s, 2H); 3,59-3,56 (m, 5H); 2,40- 2,32 (m a, 1H); 2,08-1,96 (m, 8H); 1,53-1,41 (m, 3H).
- 30
- 35

EJEMPLO 287

(*trans*)-3-(2-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 40 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido 2-(tiofen-3-il)acético con ácido 2-(benzo(d)(1,3)dioxol-5-il)acético en el EJEMPLO 286B. (IEN(+)) m/e 553 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,38 (d, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,68-7,64 (m, 1H); 7,42 (m, 1H); 6,93 (m, 1H); 6,88-6,83 (m, 3H); 5,98 (s, 2H); 4,65 (m, 1H); 2,48 (s, 2H); 3,58 (m, 5H); 2,41-2,29 (m, 2H); 2,08-1,93 (m, 8H); 1,53-1,40 (m, 3H).

45 EJEMPLO 288

(*trans*)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-{4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 50 El producto deseado se preparó sustituyendo bromuro de 2-(2-etoxietoxi)etilo con 1-bromo-3-metoxipropano en el EJEMPLO 318D. EM: IEN(+) m/e 613,5 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,29 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 7,68 (s a, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,28-7,38 (m, 3H); 7,15-7,24 (m, 2H); 6,22 (s, 1H); 4,74 (a, m, 1H); 4,14 (s, 2H); 3,39 (a, m, 2H); 3,25 (s, 3H); 3,01 (m a, 4H); 2,05-2,16 (m, 6H); 1,77-1,90 (m a, 2H); 1,60-1,78 (a, m, 2H).

55 EJEMPLO 289

(*cis*)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-{4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

60 EJEMPLO 289A

- 65 El isómero *cis* formado en el EJEMPLO 318A (1,25 g, 2,37 mmol), el EJEMPLO 217C, (1,0 g, 2,84 mmol), carbonato sódico (0,5 g, 4,71 mmol), paladio *tetraquis* trifenilfosfina (82 mg, 0,07 mmol) se suspendieron en 30 ml de DME : agua (1 : 1). Esta se sometió a microondas a 130 °C durante 20 minutos. Después de repartirse entre acetato de etilo y salmuera, la fase de acetato de etilo se lavó con salmuera (3 x), se secó y se purificó por cromatografía en

columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 7 % en acetato de etilo.

EJEMPLO 289B

- 5 El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 382B con el EJEMPLO 289A en el EJEMPLO 382C. EM: IEN(+) m/e 597,5 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 595,5 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,31 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,28-7,38 (m, 3H), 7,15-7,24 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,91 (a, m, 1H), 4,15(s, 2H), 3,40-3,60 (m a, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,90-3,10 (m, 4H), 2,28-2,41 (m, 2H), 2,00-2,15 (m, 2H), 1,79-1,95 (m, 4H). 2,19-2,07 (m, 6H), 1,79-1,64 (a, m, 2H).

10 EJEMPLO 290

(*trans*)-4-(4-amino-3-{2-(2-(trifluorometoxi)bencil)-1H-benzoimidazol-5-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexanol

15 EJEMPLO 290A

El producto deseado se preparó sustituyendo fenilmetilacetoneitrilo con 2-trifluorometoxifenilacetoneitrilo en el EJEMPLO 118B.

20 EJEMPLO 290B

El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 339A con el EJEMPLO 290A en el EJEMPLO 339B.

EJEMPLO 290C

- 25 El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 339B con el EJEMPLO 290B en el EJEMPLO 339C.

EJEMPLO 290D

- 30 El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 339C con el EJEMPLO 290C en el EJEMPLO 260. EM (IEN) m/e 524 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 4,68 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,08-1,91 (m, 6H), 1,42 (m, 2H).

EJEMPLO 291

- 35 (*trans*)-1-{4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil}-3-{2-(2-(trifluorometoxi)bencil)-1H-benzoimidazol-5-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 40 El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 265A con el EJEMPLO 290C en el EJEMPLO 265B. El diastereómero que eluyó más rápido se aisló. EM (IEN) m/e 664 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 4,75 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,66 (m, 5H), 3,39 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,98 (m, 5H), 2,09 (m, 6H), 1,84 (m, 2H), 1,67 (m, 2H).

EJEMPLO 292

- 45 (*cis*)-1-{4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil}-3-{2-(2-(trifluorometoxi)bencil)-1H-benzoimidazol-5-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 50 Este compuesto es el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 291. EM (IEN) m/e 664 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (m, 3H), 4,91 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,47 (m, 5H), 3,39 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,00 (m, 5H), 2,35 (m, 3H), 2,05 (m, 3H), 1,85 (m, 4H).

EJEMPLO 293

- 55 (*trans*)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(2-(2-naftilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 60 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido 2-(tiofen-3-il)acético con ácido 2-(naftalen-2-il)acético en el EJEMPLO 286B. (IEN(+)) m/e 559 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,48 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,90-7,87 (m, 4H); 7,67-7,65 (m, 1H); 7,55-7,41 (m, 5H); 4,65 (m, 1H); 4,40 (s, 2H); 3,59-3,56 (m, 5H); 2,40-2,20 (m, 2H); 1,99-1,96 (m, 8H); 1,56-1,48 (m 2H).

EJEMPLO 294

- 65 (*trans*)-3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-{4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 294A

El producto deseado se preparó sustituyendo fenilmetilacetoniitrilo con 2,6-difluorofenilacetoniitrilo en el EJEMPLO 118B.

EJEMPLO 294B

El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 339A con el EJEMPLO 294A en el EJEMPLO 339B.

EJEMPLO 294C

El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 339B con el EJEMPLO 294B en el EJEMPLO 339C.

EJEMPLO 294D

El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 265A con el EJEMPLO 294C en el EJEMPLO 265B. El diastereómero que eluyó más rápido se aisló. EM (IEN) m/e 616 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,42 (m, 5H), 3,39 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,98 (m, 5H), 2,10 (m, 6H), 1,84 (m, 2H), 1,68 (m, 2H).

EJEMPLO 295

(*cis*)-3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzimidazol-5-il)-1-{4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

Este compuesto es el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 294. EM (IEN) m/e 616 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,70 (m, 5H), 3,37 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,00 (m, 5H), 2,34 (m, 2H), 2,07 (m, 3H), 1,86 (m, 5H).

EJEMPLO 296

(*trans*)-2-({6-(4-amino-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-benzimidazol-2-il}metil)fenol

El producto deseado se preparó sustituyendo ácido 2-(tiofen-3-il)acético con ácido 2-(2-hidroxifenil)acético en el EJEMPLO 286B. (IEN(+)) m/e 525 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,28 (s, 1H); 7,85-7,79 (m, 2H); 7,70-7,63 (m, 1H); 7,31-7,28 (m, 1H); 7,22-7,17 (m, 1H); 6,90-6,84 (m, 2H); 4,77 (m, 1H); 4,38 (s, 2H); 4,08-3,99 (m, 2H); 3,74-3,64 (m, 1H); 2,28-2,20 (m, 3H); 2,16-2,08 (m, 7H); 1,81-1,68 (m, 3H).

EJEMPLO 297

3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzimidazol-5-il)-1-(4-{(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)metil}fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 297A

El producto deseado se preparó sustituyendo morfolina con 1-(3-metoxipropil)piperazina en el EJEMPLO 48B.

EJEMPLO 297B

El producto deseado se preparó sustituyendo (*cis*)-4-(4-(4-amino-3-yodo-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-ciclohexil)-1metil-piperazin-2-ona con el EJEMPLO 297A en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 297C

El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 48C con el EJEMPLO 297B y fenilacetaldehído con 2-metoxifenilacetaldehído en el EJEMPLO 48D. EM (IEN) m/e 618 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1H), 8,21(d, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,39(m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,46 (m, 4H), 3,38 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (m, 8H), 1,85 (m, 2H).

EJEMPLO 298

1-(4-{(4-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)piperazin-1-il}metil)fenil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 298A

El producto deseado se preparó sustituyendo morfolina con 1-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)piperazina en el EJEMPLO 48B.

EJEMPLO 298B

El producto deseado se preparó sustituyendo (*cis*)-4-(4-(-4-amino-3-yodo-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-ciclohexil)-1-metil-piperazin-2-ona con el EJEMPLO 298A en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 298C

El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 48C con el EJEMPLO 298B y fenilacetaldéido con 2-metoxifenilacetaldéido en el EJEMPLO 48D. EM (IEN) m/e 646 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (s, 1H), 8,23 (d, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 4,89 (t, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,90 (m, 4H), 3,80 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,10 (m, 10H), 1,99 (m, 2H).

EJEMPLO 299

(*trans*)-3-{2-((2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil)-1H-benzoimidazol-6-il}-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo ácido 2-(tiofen-3-il)acético con ácido 2-(2-metiltiazol-4-il)acético en el EJEMPLO 286B. (IEN(+)) m/e 530 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,44 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,73-7,61 (m, 2H); 7,45-7,41 (m, 1H); 7,31 (s, 1H); 4,70-4,61 (m, 1H); 4,30 (s, 2H); 3,59-3,56 (m, 5H); 2,40-2,31 (m, 1H); 2,07-1,96 (m, 6H); 1,53-1,42 (m, 2H).

EJEMPLO 300

3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 300A

El producto deseado se preparó sustituyendo morfolina con 1-(metanosulfonyl)piperazina en el EJEMPLO 48B.

EJEMPLO 300B

El producto deseado se preparó sustituyendo (*cis*)-4-(4-(-4-amino-3-yodo-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-ciclohexil)-1-metil-piperazin-2-ona con el EJEMPLO 300A en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 300C

El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 48C con el EJEMPLO 300B y fenilacetaldéido con 2-metoxifenilacetaldéido en el EJEMPLO 48D. EM (IEN) m/e 624 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,37 (d, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,24 (m, 8H), 3,02 (s, 3H).

EJEMPLO 301

2-(4-{4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-1,4'-bipiperidin-1'-il)etanol

EJEMPLO 301A

4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título, en forma de un sólido espumoso de color castaño, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 139B sustituyendo el EJEMPLO 139A con el EJEMPLO 201A y el EJEMPLO 188C con el EJEMPLO 217C excepto que la purificación se hizo en fase normal sobre gel de sílice. EM (IEN+) m/e 542 (M+H)⁺; (IEN(-)) m/e 540 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,26 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

EJEMPLO 301B

3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 5 El compuesto del título, en forma de un sólido blanco teñido de morado, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 201C sustituyendo el EJEMPLO 201B con el EJEMPLO 301A. EM (IEN⁺) m/e 442 (M+H)⁺; (IEN⁻) m/e 440 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,32 (s, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,24 (s muy a, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,14 (m, 2H).

10

EJEMPLO 301C

2-(4-{4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}-1,4'-bipiperidin-1'-il)etanol

- 15 El compuesto del título, en forma de un sólido de color pardo, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 201D sustituyendo el EJEMPLO 201 C con el EJEMPLO 301B y 1-metilpiperidin-4-ona con 1-(2-hidroxietil)-piperidin-4-ona. EM (IEN⁺) m/e 569 (M+H)⁺; (IEN⁻) m/e 567 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,32 (s, 1H), 9,75 (m, 1H), 9,46 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,56 (s muy a, 2H), 3,36 (m, 4H), 3,28 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,28 (m, 4H), 2,00 (m, 2H).

20

EJEMPLO 302

3-(4-{4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}-1,4'-bipiperidin-1'-il)propan-1-ol

- 25 El compuesto del título, en forma de un sólido de color pardo, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 301 sustituyendo 1-(2-hidroxietil)-piperidin-4-ona con 1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-ona en el EJEMPLO 301C. EM (IEN⁺) m/e 583 (M+H)⁺; (IEN⁻) m/e 581 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,32 (s, 1H), 9,74 (m, 1H), 9,43 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,60 (s muy a, 2H), 3,34 (m, 4H), 3,13 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,29 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

30

EJEMPLO 303

3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-(2-metoxietil)-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

35

El compuesto del título, en forma de un sólido de color pardo, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 301 sustituyendo 1-(2-hidroxietil)-piperidin-4-ona con el 1-(2-metoxietil)piperidin-4-ona en el EJEMPLO 301C. EM (IEN⁺) m/e 583 (M+H)⁺; (IEN⁻) m/e 581 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,32 (s, 1H), 9,78 (m, 1H), 9,62 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,00 (s muy a, 5H), 3,65 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 2,00 (m, 2H).

40

EJEMPLO 304

3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-(3-metoxipropil)-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

45

El compuesto del título, en forma de un sólido de color pardo, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 301 sustituyendo 1-(2-hidroxietil)-piperidin-4-ona con 1-(3-metoxipropil)piperidin-4-ona en el EJEMPLO 301C. EM (IEN⁺) m/e 597 (M+H)⁺; (IEN⁻) m/e 595 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,30 (s, 1H), 9,74 (m, 1H), 9,53 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,86 (s muy a, 3H), 3,66 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 3,00 (m, 2H); 2,55 (m, 2H), 2,26 (m, 4H), 1,89 (m, 4H).

50

EJEMPLO 305

3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1-isobutil-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

55

El compuesto del título, en forma de un sólido de color pardo, se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 301 sustituyendo 1-(2-hidroxietil)-piperidin-4-ona con 1-isobutilpiperidin-4-ona en el EJEMPLO 301C. EM (IEN⁺) m/e 581 (M+H)⁺; (IEN⁻) m/e 579 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,30 (s, 1H), 9,76 (m, 1H), 9,15 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,80 (s muy a, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,25 (m, 4H), 2,06 (m, 4H), 0,96 (d, 6H).

60

EJEMPLO 306

2-(4-(4-{4-amino-3-(2-(2,5-difluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)etanol

65

EJEMPLO 306A

El producto deseado se sintetizó sustituyendo bromuro de bencilo con 2,5-difluorobencilbromuro en el EJEMPLO 206A.

EJEMPLO 306B

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 206A con el EJEMPLO 306A en el EJEMPLO 206B.

EJEMPLO 306C

El producto deseado se sintetizó sustituyendo 4-bromo-2-nitro-fenilamina con el EJEMPLO 306B en el EJEMPLO 2A.

EJEMPLO 306D

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 318A con 3-yodo-1-(4-oxo-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se ha descrito en A. F. Burchat *et al.* Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 y el EJEMPLO 217C con el EJEMPLO 306C en el EJEMPLO 318B.

EJEMPLO 306E

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 267B con el EJEMPLO 306D en el EJEMPLO 267C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,37 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,28-7,10 (m, 5H), 6,23 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,42-3,58 (m, 4H), 2,89-3,19 (m, 4H), 2,24-2,41 (m, 2H), 2,02-2,14 (m, 2H), 1,68-1,94 (m, 4H).

EJEMPLO 307

3-(4-(4-{4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol

El producto deseado fue la mezcla de diastereómeros generados en el EJEMPLO 223. EM: IEN(+) m/e 583,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 581,5 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,29 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,28-7,38 (m, 3H), 7,15-7,24 (m, 2H), 6,22 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,42-3,53 (m, 4H, incluye = 3,46, t, 2H), 2,89-3,16 (m, 4H), 2,24-2,41 (m, 2H), 2,02-2,14 (m, 2H), 1,68-1,94 (m, 4H).

EJEMPLO 308

(*cis*)-1-(4-({2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil}amino)ciclohexil)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se sintetizó sustituyendo 1-(3-hidroxipro-pil)piperazina con 2,2'-(etilenodioxo)bis(etilamina) en el EJEMPLO 223B. El diastereómero que eluyó más temprano se aisló. EM: IEN(+) m/e 587,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 585,5 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,30 (s, 1H), 8,51 (a, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,80 (a, 2H), 7,73 (s a, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,28-7,38 (m, 3H), 7,15-7,24 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,90 (m a, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,58 ((t, 2H), 3,26-3,36 (m a, 1H), 3,12-3,21 (m, 2H), 2,93-3,02 (m, 2H), 2,32-2,44 (m, 2H), 1,87-2,13 (m, 6H).

EJEMPLO 309

1-(4-({2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil}amino)ciclohexil)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado fue la mezcla de diastereómeros sin resolver generada en el EJEMPLO 308. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,29 (s, 1H), 8,57-8,48 (a, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,78-7,70 (a, 2H), 7,67 (s a, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,27-7,37 (m, 3H), 7,14-7,23 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,89-4,70 (m a, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,24-3,36 (m a, 3H), 2,94-3,04 (m, 2H), 2,17-2,28 (m, 2H), 2,03-2,16 (m, 6H), 1,57-1,73 (m, 2H).

EJEMPLO 310

(*trans*)-1-(4-({2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil}amino)ciclohexil)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado fue el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 308. EM: IEN(+) m/e 587,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,28 (s, 1H), 8,57 (a, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,78 (a, 2H), 7,67 (s a, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,27-7,37 (m, 3H), 7,14-7,23 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,70 (m a, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,24-3,36 (m a, 3H), 2,94-3,04 (m, 2H), 2,17-2,28 (m, 2H), 2,03-2,16 (m, 6H), 1,57-1,73 (m, 2H).

EJEMPLO 311

2-{2-((4-{4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)amino)etoxi} etanol

- 5 El producto deseado se sintetizó sustituyendo 1-(3-hidroxipropil)piperazina con 2-(2-hidroxietoxi)etilamina en el EJEMPLO 223B. EM: IEN(+) m/e 544,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,31 (s, 1H), 8,53 (a, 1H), 8,44 (a, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,74 (d, 0,5H), 7,69 (s, 0,5H), 7,54-7,65 (m, 1H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 3H), 7,15-7,24 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,90 (m a, 0,5H), 4,71 (m, 0,5H), 4,14 (s, 2H), 3,66-3,71 (m, 2H), 3,48-3,59 (m, 4H), 3,12-3,36 (m, 3H), 2,31-2,41 (m, 1H), 2,16-2,28 (m, 2H), 1,87-2,14 (m, 6H), 1,55-1,70 (m, 1H).

EJEMPLO 312

2-(1-(4-{4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperidin-4-il)etanol

- 15 El producto deseado se sintetizó sustituyendo 1-(2-hidroxietil)piperazina con 4-(2-hidroxietil)piperidina en el EJEMPLO 267C. EM: IEN(+) m/e 568,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,31 (s, 1H), 8,99 (a, 0,5H), 8,84 (a, 0,5H), 8,33 (s, 1H), 7,73 (d, 0,5H), 7,68 (s, 0,5H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 3H), 7,15-7,24 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,98 (m a, 0,5H), 4,76 (m, 0,5H), 4,14 (s, 2H), 3,37-3,52 (m, 3H), 3,15-3,36 (m, 3H), 2,89-3,05 (m, 2H), 2,31-2,43 (m, 1H), 2,15-2,22 (m, 3H), 1,58-2,44 (m, 6H), 1,30-1,45 (m, 3H).

EJEMPLO 313

(1-(4-{4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperidin-4-il)metanol

- 25 El producto deseado se sintetizó sustituyendo 1-(2-hidroxietil)piperazina con 4-hidroximetilpiperidina en el EJEMPLO 267C. EM: IEN(+) m/e 554,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,33 (s, 1H), 8,95 (a, 0,5H), 8,82 (a, 0,5H), 8,33 (s, 1H), 7,73 (d, 0,5H), 7,69 (s, 0,5H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 3H), 7,15-7,24 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,98 (m a, 0,5H), 4,76 (m, 0,5H), 4,15 (s, 2H), 3,22-3,54 (m, 8H), 2,90-3,07 (m, 2H), 2,07-2,23 (m, 2H), 1,78-2,05 (m, 6H), 1,56-1,71 (m, 1H), 1,33-1,52 (m, 1H).

EJEMPLO 314

(*trans*)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-{4-(2-(2-metoxietoxi)etil)piperazin-1-il}ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 35 El producto deseado se preparó sustituyendo bromuro de 2-(2-etoxietoxi)etilo con 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano en el EJEMPLO 318D. EM: IEN(+) m/e 627,5 (M+H)⁺; SI(-) m/e 625,6 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,30 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,39-7,28 (m, 3H), 7,24-7,15 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,79-4,67 (m a, 1H), 4,61 (s, 3H), 4,14 (s, 2H), 3,69 (t a, 2H), 3,59-3,55 (m, 2H), 3,50-3,46 (m, 2H), 3,15 (m a, 1H), 2,19-2,07 (m, 6H), 1,79-1,64 (a, m, 2H).

EJEMPLO 315

(*trans*)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-{4-(2-(metoximatoxi)etil)piperazin-1-il}ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 45 El producto deseado se preparó sustituyendo bromuro de 2-(2-etoxietoxi)etilo con 2-bromoetilmetoximetil éter en el EJEMPLO 318D. EM: IEN(+) m/e 613,5 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,28 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,38-7,28 (m, 3H), 7,24-7,15 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,79-4,67 (m a, 1H), 4,61 (s, 3H), 4,14 (s, 2H), 3,75 (m a), 3,15-3,00 (m a, 1H), 2,19-2,05 (m, 6H), 1,79-1,62 (a, m, 2H).

EJEMPLO 316

3-(4-(4-{4-amino-3-(2-(2,5-difluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol

- 55 El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 267B con el EJEMPLO 306D y 1-(2-hidroxietil)piperazina con 1-(3-hidroxipropil)piperazina en el EJEMPLO 267C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,37 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,28-7,10 (m, 5H), 6,24 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,42-3,53 (m, 4H, incluye = 3,46, t, 2H), 3,01-3,17 (m, 4H), 2,24-2,41 (m, 2H), 2,02-2,14 (m, 2H), 1,68-1,94 (m, 4H).

EJEMPLO 317

2-(4-(4-{4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)etanol

- 65 El producto deseado fue la mezcla de diastereómeros generados en el EJEMPLO 227. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-

δ) 11,29 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,28-7,38 (m, 3H), 7,15-7,24 (m, 2H), 6,22 (d, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,42-3,58 (m, 4H), 2,89-3,19 (m, 4H), 2,24-2,41 (m, 2H), 2,02-2,14 (m, 2H), 1,68-1,94 (m, 4H).

EJEMPLO 318

(*trans*)-1-(4-{4-(2-(2-etoxietoxi)etil)piperazin-1-il}ciclohexil)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 318A

3-Yodo-1-(4-oxo-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se ha descrito en A. F. Burchat *et al.* Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 (1,785 g, 5 mmol) y 1-piperazincarboxilato de *tert*-butilo (4,65 g, 25 mmol) se suspendieron en 70 ml de metanol y 7 ml de ácido acético y se agitaron a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió resina de cianoborohidruro de (poliestiril)trimetilamonio (4,2 mmol/g, 4,5 g), la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La resina se retiró por filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con metanol al 7 % en acetato de etilo para producir el diastereómero *trans* (1,08 g).

EJEMPLO 318B

El EJEMPLO 318A (1,25 g, 2,37 mmol), el EJEMPLO 217C, (1,0 g, 2,84 mmol), carbonato sódico (0,5 g, 4,71 mmol), paladio *tetraquis* trifenilfosfina (82 mg, 0,07 mmol) se suspendieron en 30 ml de DME : agua (1 : 1). Esta se sometió a microondas a 130 °C durante 20 minutos. Después de repartirse entre acetato de etilo y salmuera, la fase de acetato de etilo se lavó con salmuera (3 x), se secó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 7 % en acetato de etilo, proporcionando 720 mg del compuesto del título.

EJEMPLO 318C

El EJEMPLO 318B (312 mg, 0,5 mmol) se trató con 1,25 ml de ácido trifluoroacético (TFA) y 5 ml de cloruro de metileno durante 1 hora. El disolvente se retiró y el residuo se trituró con éter y se secó a alto vacío para producir el compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

EJEMPLO 318D

El EJEMPLO 318C (94 mg, 0,15 mmol), bromuro de 2-(2-etoxietoxi)etilo (44 mg, 0,225 mmol), yoduro sódico (56 mg, 0,375 mmol) y carbonato potásico (104 mg, 0,75 mmol) se mezclaron en 5 ml de acetonitrilo. La solución se agitó a 65 °C durante 1^o h. El material insoluble se retiró por filtración y se purificó por HPLC. Se obtuvieron 54 mg. EM: IEN(+) m/e 641,5 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 639,6 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) 11,28 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,38-7,28 (m, 3H), 7,24-7,15 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,80-4,67 (m a, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,58-3,49 (m, 8H), 3,45 (c, 2H), 3,15-3,00 (m a, 1H), 2,18-2,05 (m, 6H), 1,76-1,61 (a, m, 2H), 1,11 (t, 3H).

EJEMPLO 319

1-(4-{4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperidin-4-ol

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo(1,2-a)pirazina con 4-hidroxipiperidina en el EJEMPLO 338. EM (IEN) m/e 553 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,0 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,11-1,96 (m, 7H), 1,79 (m, 2H), 1,58 (m, 1H).

EJEMPLO 320

(*trans*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-{4-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo(1,2-a)pirazina con 1-(4-metoxifenil)piperazina en el EJEMPLO 338. El isómero que eluyó más rápido se aisló: EM (IEN) m/e 644 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,46 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,00 (m, 3H), 6,87 (d, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,28 (m, 4H), 2,92 (m, 4H), 2,27 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,82 (m, 2H).

EJEMPLO 321

(*cis*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-{4-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

Este compuesto es el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 320. EM (IEN) m/e 644 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,30 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,91 (s, 1H); 7,84 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,23 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 2,08 (m, 8H).

EJEMPLO 322

(*trans*)-4-(4-{4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-2-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo(1,2-a)pirazina con 2-oxopiperazina en el EJEMPLO 338. El isómero que eluyó más rápido se aisló: EM (IEN) m/e 552 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,45 (m, 4H), 2,12 (m, 6H), 1,83 (m, 2H).

EJEMPLO 323

(*cis*)-4-(4-{4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-2-ona

Este compuesto es el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 322. EM (IEN) m/e 552 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,40 (m, 4H), 2,36 (m, 2H), 2,12 (m, 3H), 1,97 (m, 3H).

EJEMPLO 324

(*trans*)-5-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-7-{4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil}-7H-pirrol(2,3-d)pirimidin-4-amina

EJEMPLO 324A

El producto deseado se preparó sustituyendo 4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexanona con 4-(4-amino-5-yodo-pirrol(2,3-d)pirimidin-7-il)-ciclohexanona preparado como se describe en el documento WO 2005/074603 en el EJEMPLO 339C. EM (IEN) m/e 467 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,17 (s a, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,02 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,34 (m, 4H), 2,22 (m, 2H).

EJEMPLO 324B

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo(1,2-a)pirazina con 1-(3-metoxipropil)piperazina y el EJEMPLO 339C con el EJEMPLO 324A en el EJEMPLO 338. El isómero que eluyó más rápido se aisló: EM (IEN) m/e 609 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (m, 5H), 3,39 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,99 (m, 5H), 2,07 (m, 6H), 1,85 (m, 2H), 1,67 (m, 2H).

EJEMPLO 325

(*cis*)-5-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-7-{4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil}-7H-pirrol(2,3-d)pirimidin-4-amina

El producto deseado es el isómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 324B: EM (IEN) m/e 609 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,68 (m, 5H), 3,38 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (m, 5H), 2,18-2,07 (m, 4H), 1,86-1,76 (m, 6H).

EJEMPLO 326

(*trans*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-{4-(4-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo(1,2-a)pirazina con 1-(ciclopent-2-ilmetil)piperazina en el EJEMPLO 338. El isómero que eluyó más rápido se aisló: EM (IEN) m/e 622 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (m, 6H), 3,02 (m, 5H), 2,11 (m, 6H), 2,01 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,50 (m, 1H).

EJEMPLO 327

(*cis*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-{4-(4-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

Este compuesto es el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 326. EM (IEN) m/e 622 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,48 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 2,37 (m, 2H), 2,02 (m, 4H), 1,86 (m, 5H), 1,49 (m, 1H).

EJEMPLO 328

(*trans*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-{4-(4-(tetrahidrofurano-2-ilcarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo(1,2-a)pirazina con 1-(ciclopent-2-ol)piperazina en el EJEMPLO 338. El isómero que eluyó más rápido se aisló: EM (IEN) m/e 636 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,80 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,23 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,04 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 2,02 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,79 (m, 2H).

EJEMPLO 329

(*cis*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-{4-(4-(tetrahidrofurano-2-ilcarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

Este compuesto es el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 328. EM (IEN) m/e 636 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,60 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,03 (m, 8H), 1,83 (m, 2H).

EJEMPLO 330

(*cis*)-2-{2-((4-{4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil}amino)etoxi}etanol

El producto deseado se sintetizó sustituyendo alcohol 3-aminobencílico con 2-(2-hidroxietoxi)etilamina en el EJEMPLO 210C. El diastereómero que eluyó más temprano se aisló. EM: IEN(+) m/e 544,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,41 (a, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,31-7,38 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,91 (m a, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,48-3,56 (m, 6H), 3,24-3,36 (m, 2H), 3,13-3,23 (m, 2H), 2,28-2,43 (m, 3H), 1,86-2,09 (m, 6H).

EJEMPLO 331

(*trans*)-2-{2-((4-{4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil}amino)etoxi}etanol

El producto deseado fue el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 330. EM: IEN(+) m/e 544,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,52(a, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,31-7,38 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,71 (m a, 1H), 3,69 (t, 2H), 3,51-3,58 (m, 4H), 3,13-3,23 (m, 4H), 2,13-2,28 (m, 2H), 2,03-2,14 (m, 4H), 1,56-1,71 (m, 2H).

EJEMPLO 332

(*trans*)-3-(4-(4-{4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol

El producto deseado se preparó sustituyendo bromuro de 2-(2-etoxietoxi)etilo con 3-bromo-1-propanol en el EJEMPLO 318D. EM: IEN(+) m/e 583,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,28 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,15-7,27 (m, 3H), 6,19 (s, 1H), 4,75 (m a, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,90-3,17 (m, 3H), 2,02-2,20 (m a, 6H), 1,58-1,83 (m a, 4H).

EJEMPLO 333

(*trans*)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-6-il)-1-{4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo bromuro de 2-(2-etoxietoxi)etilo con 1-bromo-3-metoxipropano en el EJEMPLO 318D. EM: IEN(+) m/e 597,5 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,27 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,15-7,27 (m, 3H), 6,19 (s, 1H), 4,74 (m a, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,90-3,17 (m, 3H), 2,02-2,20 (m a, 6H), 1,78-1,90 (m, 2H), 1,58-1,75 (m a, 2H).

EJEMPLO 334

(*trans*)-2-(4-(4-{4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)etanol

EJEMPLO 334A

El producto deseado se preparó sustituyendo 5-bromoindol con 6-bromoindol y bromuro de 2-metoxibencilo con bromuro de 2-fluorobencilo en el EJEMPLO 341A.

EJEMPLO 334B

El producto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 341A con el EJEMPLO 334A en el EJEMPLO 341B.

EJEMPLO 334C

El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 382A con el EJEMPLO 334B en el EJEMPLO 382B.

EJEMPLO 334D

El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 341C con el EJEMPLO 334C en el EJEMPLO 341D. EM: IEN(+) m/e 569,4 (M+H)⁺; IEN m/e 567,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,29 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,15-7,27 (m, 3H), 6,19 (s, 1H), 4,76 (m a, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,72 (a, t, 2H), 3,10-3,20 (m, 3H), 2,07-2,22 (a, 4H), 1,64-1,82 (m a, 2H).

EJEMPLO 335

(*trans*)-1-(4-(4-{4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperidin-4-ol

El producto deseado se sintetizó sustituyendo 1-(2-hidroxietil)piperazina con 4-hidroxipiperidina en el EJEMPLO 267C. EM: IEN(+) m/e 540,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,28 (s, 1H), 9,00 (a, 0,4H), 8,84 (a, 0,6H), 8,29 (s, 0,4H), 8,28 (s, 0,6H), 7,72 (d, 0,6H), 7,68 (s, 0,4H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 3H), 7,14-7,24 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,97 (m a, 0,6H), 4,76 (m, 0,4H), 4,14 (s, 2H), 3,00-3,14 (m, 2H), 2,34-2,45 (m, 1H), 2,06-2,23 (m, 3H), 1,92-2,04 (m, 3H), 1,72-1,89 (m, 3H), 1,72-1,88 (m, 2H), 1,50-1,48 (m, 1H).

EJEMPLO 336

(*trans*)-1-(4-(4-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)piperazin-1-il}ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo(1,2-a)pirazina con 1-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)piperazina en el EJEMPLO 338. El isómero que eluyó más rápido se aisló: EM (IEN) m/e 638 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 4,89 (t, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,92 (m, 10H), 2,10 (m, 6H), 1,91 (m, 2H), 1,68 (m, 2H).

EJEMPLO 337

(*cis*)-1-(4-{4-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)piperazin-1-il}ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

Este compuesto es el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 336. EM (IEN) m/e 638 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,88 (t, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,98 (m, 19H), 2,36 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,93 (m, 6H).

EJEMPLO 338

(*trans*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-{4-(2-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo(1,2-a)pirazin-7(8H)-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

A una mezcla del EJEMPLO 339C (0,13 g, 0,28 mmol) y 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo(1,2-a)pirazina (0,16 g, 0,83 mmol) se le añadió una solución 0,2 M de MeOH/AcOH (9/1 v/v). La mezcla se agitó durante 15 min, se añadió NaCNBH₃ (0,035, 0,558 mmol). La reacción se agitó a TA durante 1,5 h. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se redujo al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa. El isómero que eluyó más rápido se aisló. (IEN(+)) m/e 643 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,26 (s a, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,70 (s, 2H); 7,64-7,61 (m, 1H); 7,41 (m, 1H); 7,29-7,24 (m, 1H); 7,20-7,18 (1H, m); 7,02 (d, 1H); 6,91 (t, 1H); 4,71 (m a, 1H); 4,17 (s, 2H); 4,01 (m a, 2H); 3,81 (s a, 5H); 3,00 (m, 2H); 2,73 (m, 1H); 2,05 (m, 6H); 1,67-1,55 (m, 2H).

EJEMPLO 339

4-{4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexanona

EJEMPLO 339A

El producto deseado se sintetizó sustituyendo fenilacetónitrilo con 2-metoxifenilacetónitrilo en el EJEMPLO 118B.

EJEMPLO 339B

A una mezcla del EJEMPLO 280A (3,0 g, 12,76 mmol) y el EJEMPLO 339A (3,21 g, 14,04 mmol) se le añadió MeOH (63 ml), la solución resultante se agitó a TA durante 2 h. La reacción se redujo al vacío, se volvió a disolver en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. Los orgánicos resultantes se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se redujeron al vacío sobre sílice. La reacción se purificó mediante un sistema de purificación Intelliflash-280 (hexanos/EtOAc) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco, 2,7 g.

EJEMPLO 339C

A una suspensión del EJEMPLO 339B (2 g, 5,49 mmol) y 4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexanona, preparada como se ha descrito en A. F. Burchat *et al.* Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 (1,63 g, 4,57 mmol) y (Ph₃P)₂PdCl₂ (0,16 g, 0,228 mmol) en una solución 0,3 M de DME/H₂O (2/1, v/v) se le añadió Na₂CO₃ 2 M (4,5 ml, 9,14 mmol). La reacción se calentó en un reactor de microondas durante 20 min a 130 °C. La reacción se filtró sobre Celite, se lavó el lecho con CH₂Cl₂. El filtrado se secó sobre MgSO₄, se filtró, se redujo al vacío sobre sílice. La reacción se purificó mediante un sistema de purificación Intelliflash-280 (EtOAc/MeOH) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco, 1,7 g, rendimiento del 80 %. (IEN(+)) m/e 468 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,35 (s a, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,76-7,55 (m a, 2H); 7,44-7,41 (m, 1H); 7,29-7,17 (m, 2H); 7,04-7,00 (m, 1H); 6,94-6,88 (m, 1H); 5,25 (m, 1H); 4,17 (s, 2H); 3,81 (s, 3H); 2,72-2,70 (m, 2H); 2,45-2,36 (m, 4H); 2,29-2,24 (m, 2H).

EJEMPLO 340

(*cis*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-{4-(2-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo(1,2-a)pirazin-7(8H)-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado es el isómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 338: (IEN(+)) m/e 643 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,19 (s a, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,70 (s, 2H); 7,67-7,63 (m, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,18 (m, 1H); 7,01 (m, 1H); 6,90 (t, 1H); 4,85 (m, 1H); 4,16 (s, 2H); 4,04 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,75 (m, 2H); 2,98-2,96 (m, 2H); 2,74-2,72 (m, 2H); 2,28-2,26 (m, 2H); 2,22-2,13 (m, 2H); 1,81-1,66 (m, 3H).

EJEMPLO 341

(*trans*)-2-(4-(4-{4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)etanol

EJEMPLO 341A

Se disolvieron 5-bromoindol (1,96 g, 10 mmol) y cloruro de 2-metoxibencilo (1.53 ml, 11 mmol) en 20 ml de DMF. Se añadió hidruro sódico al 60 % (0,44 g, 11 mmol) a la mezcla. Se agitó a 60 °C durante 16 h. Se añadieron 150 ml de EtOAc y 50 ml de salmuera, y la fase de EtOAc se lavó con salmuera (3 x), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad para producir N-(2-metoxi)bencilindol con rendimiento cuantitativo. Este se suspendió en 50 ml de ácido polifosfórico a 93 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo. El producto se extrajo con *terc*-butil metil éter (TBME). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ al 10 % (3 x), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad para producir 3,12 g del compuesto del título.

EJEMPLO 341B

El producto del título se preparó sustituyendo 4-bromo-2-nitro-fenilamina con el EJEMPLO 341A (3,16 g, 10,0 mmol) en el EJEMPLO 2A. EM: DCI(+) m/e 364,44 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 10,99 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,19-34 (m, 3H), 7,09 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,87 (dt, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,30 (s, 12H)

EJEMPLO 341C

El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 382A con el EJEMPLO 341B en el EJEMPLO 382B. EM: DCI(+) m/e 637,50 (M+H)⁺;

EJEMPLO 341D

El EJEMPLO 341C (90 mg, 0,15 mmol) se trató con 2 ml de CH₂Cl₂ y 0,6 ml de TFA a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó a sequedad. El material obtenido se disolvió en 5 ml de MeCN. Se añadieron yoduro sódico (56 mg, 0,375 mmol), K₂CO₃ (104 mg, 0,75 mmol) y bromoetanol (32 L, 0,45 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y salmuera, la fase de EtOAc se lavó con salmuera (3 x), y se secó sobre MgSO₄. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) para producir 48,3 mg del compuesto del título. EM : IEN(+) m/e 581,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 579,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,16 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,89 (dt, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,75 (m a, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,14 (m a, 2H), 2,11 (a, 6H), 1,71 (m, 2H).

EJEMPLO 342

(*trans*)-3-(4-(4-{4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol

El producto deseado se preparó sustituyendo bromoetanol con 3-bromo-1-propanol en el EJEMPLO 341D. EM: IEN(+) m/e 581,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 579,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,16 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,89 (dt, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,75 (m a, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,49 (t, 2H), 3,7 (m a, 2H), 2,11 (a, 6H), 1,69-1,82 (m, 4H).

EJEMPLO 343

(*trans*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-indol-5-il)-1-{4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo bromoetanol con 1-bromo-3-metoxipropano en el EJEMPLO 341D. EM: IEN(+) m/e 609,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,16 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,89 (dt, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,74 (m a, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,39 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,10 (a, 6H), 1,84 (m a, 2H), 1,69 (a, 2H).

EJEMPLO 344

(*trans*)-2-(4-(4-{4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-indol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)etanol

EJEMPLO 344A

El producto deseado se preparó sustituyendo 5-bromoindol con 6-bromoindol en el EJEMPLO 341A. EM: DCI(+) m/e

317,43 (M+H)⁺;

EJEMPLO 344B

- 5 El producto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 341A con el EJEMPLO 344A en el EJEMPLO 341B. EM : DCI(+) m/e 364,44 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 10,97 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,09 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,87 (dt, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,29 (s, 12H).

EJEMPLO 344C

- 10 El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 382A con el EJEMPLO 344B en el EJEMPLO 382B. EM: DCI(+) m/e 637,13 (M+H)⁺.

EJEMPLO 344D

- 15 El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 341C con el EJEMPLO 344C en el EJEMPLO 341D. EM: IEN(+) m/e 581,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 579,4 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,14 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,89 (dt, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,75 (m a, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (a, t, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,07-2,19 (a, 4H), 1,66-1,78 (m a, 2H).

EJEMPLO 345

(*trans*)-3-(4-(4-{4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-indol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol

- 25 El producto deseado se preparó sustituyendo bromoetanol con 3-bromo-1-propanol y el EJEMPLO 341C con el EJEMPLO 344C, respectivamente, en el EJEMPLO 341D. EM: IEN(+) m/e 595,4 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 593,5 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,14 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,55-7,57 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,90 (dt, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,75 (m a, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 2,05-2,16 (a, 6H), 1,61-1,81 (a, m., 4H).

EJEMPLO 346

(*trans*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-indol-6-il)-1-{4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 35 El producto deseado se preparó sustituyendo bromoetanol con 1-bromo-3-metoxipropano y el EJEMPLO 341C con el EJEMPLO 344C, respectivamente, en el EJEMPLO 341D. EM: IEN(+) m/e 609,5 (M+H)⁺; IEN(-) m/e 607,5 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,14 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,55-7,57 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,90 (dt, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,75 (m a, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,39 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,05-2,16 (a, 6H), 1,84 (m a, 2H), 1,69 (a, 2H).

EJEMPLO 347

(*trans*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzimidazol-5-il)-1-(4-piperazin-1-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 347A

- 50 El EJEMPLO 318A (2,91 g, 5,52 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (60 ml) y se enfrió a 0 °C durante 15 min. Se añadió gota a gota TFA (23 g, 201 mmol) a 0 °C, después de que finalizase la adición la reacción se calentó rápidamente a TA. La reacción se agitó a TA durante 3 h. Una vez que la reacción había consumido el material de partida, la reacción se repartió entre CH₂Cl₂/IPA (4/1 v/v) y NaOH 3 M. Los extractos orgánicos se separaron, se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂/IPA (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se redujo al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco, 1,97 g, que se usó sin purificación adicional.

EJEMPLO 347B

- 60 A una mezcla del EJEMPLO 347A (0,1 g, 0,23 mmol), el EJEMPLO 339B (0,10 g, 0,28 mmol), (Ph₃P)₂PdCl₂ (0,008 g, 0,011 mmol) en una solución 0,3 M de DME/H₂O (2/1 v/v) se le añadió Na₂CO₃ acuoso 2 M (0,23 ml, 0,46 mmol). Los contenidos se calentaron en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min. La reacción se filtró sobre Celite, se lavó el lecho con CH₂Cl₂ y MeOH. El filtrado se redujo al vacío y se purificó directamente por HPLC de fase inversa (CH₃CN/NH₄OH al 0,05 % en agua) para proporcionar el producto deseado. (IEN(+)) m/e 538 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,25 (d, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,74 (m, 0,5H); 7,65-7,63 (m, 1H); 7,57 (d, 0,5H); 7,43-7,39 (m, 1H); 7,29-7,24 (m, 1H); 7,21-7,17 (m, 1H); 7,02 (d, 1H); 6,91 (t, 1H); 4,64 (m, 1H); 4,17 (s, 2H); 3,81 (s, 3H); 2,73 (m a, 5H); 2,06-1,90 (m, 7H); 1,54-1,45 (m, 2H).

EJEMPLO 348

(*trans*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzimidazol-5-il)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

A una mezcla de (*trans*)-3-yodo-1-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se ha descrito en A. F. Burchat *et al.* Bioorg Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687-1690 (0,1 g, 0,23 mmol), el EJEMPLO 339B (0,098 g, 0,27 mmol), (Ph₃P)₂PdCl₂ (0,008 g, 0,011 mmol) en una solución 0,3 M de DME/H₂O (2/1 v/v) se le añadió Na₂CO₃ acuoso 2 M (0,23 ml, 0,46 mmol). Los contenidos se calentaron en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min. La reacción se filtró sobre Celite, se lavó el lecho con CH₂Cl₂ y MeOH. El filtrado se redujo al vacío y se purificó directamente por HPLC de fase inversa (CH₃CN/NH₄OH al 0,05 % en agua) para proporcionar el producto deseado. (IEN(+)) m/e 551 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,15 (d, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,60-7,58 (m, 1H); 7,51-7,46 (m, 1H); 7,28-7,16 (m, 5H); 7,04-7,01 (m, 1H); 6,93-6,88 (m, 1H); 6,05-5,97 (m, 2H); 4,69 (m, 1H); 4,15 (s, 2H); 3,81 (s, 4H); 2,45-2,32 (m, 7H); 2,18 (m, 1H); 2,14 (s, 3H); 2,11-2,03 (m, 4H); 1,75-1,67 (m, 2H); 1,63-1,51 (m, 2H).

EJEMPLO 349

(*trans*)-{5-(4-amino-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)-1-benzofuran-2-il}(fenil)metanona

EJEMPLO 349A

fenil(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-il)metanona

Una mezcla de 5-bromo-2-benzoil-benzofurano adquirido de Indofine Chemicals (0,251 g, 0,83 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,33 g, 1,3 mmol), acetato potásico (0,26 g, 2,7 mmol), cloruro de 1,3-bis(diisopropilfenil)imidazolío (0,032 g, 0,075 mmol) y acetato de paladio (II) (0,011 g, 0,05 mmol) en THF (4 ml) se calentó a 125 °C durante 20 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y los orgánicos se lavaron secuencialmente con salmuera, después se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10-50 %/hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

EJEMPLO 3 49B

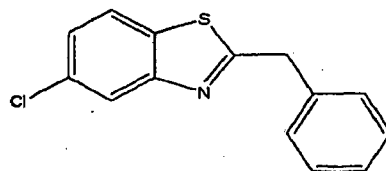
(*trans*)-{5-(4-amino-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)-1-benzofuran-2-il}(fenil)metanona

El producto deseado se preparó sustituyendo 3-bromo-1-*terc*-butil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina con (*trans*)-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina preparado como se describe en el documento WO 2005/074603 y el EJEMPLO 188C con el EJEMPLO 349A en el EJEMPLO 181. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) 8,38 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 8,09 (m, 2H); 7,88 (s, 2H); 7,80 (s, 1H); 7,72 (m, 1H); 7,61 (m, 2H); 4,95 (m, 1H); 4,12 (m, 2H); 3,80 (m, 2H); 3,58-3,38 (m, 4H); 2,44-2,38 (m, 2H); 2,38-2,25 (m, 4H); 1,94-1,82 (m, 2H).

EJEMPLO 350

(*trans*)-3-(2-bencil-1,3-benzotiazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 350A



2-bencil-S-clorobenzo(d)tiazol

Un matraz de fondo redondo equipado con un purgador Dean-Stark se cargó con 4-cloro-2-aminobencenotiol (3,47 g, 21,7 mmol) y cloruro de fenacilo cloruro (3,0 ml, 22,7 mmol) en benceno (40 ml), y la mezcla se calentó 18 h en un baño de aceite a 80 °C. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, y los orgánicos se lavaron secuencialmente con Na₂CO₃ acuoso y salmuera, después se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂ al 35-100 %/hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,94 g).

EJEMPLO 350B

2-bencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo(d)tiazol

- 5 El producto deseado se preparó sustituyendo EJEMPLO 350A con 5-bromo-2-benzoil-benzofurano en el EJEMPLO 349B.

EJEMPLO 350C

- 10 (*trans*)-3-(2-bencil-1,3-benzotiazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 3-bromo-1-*tert*-butil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina con (*trans*)-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina preparado como se describe en el documento WO 2005/074603 y el EJEMPLO 188C con el EJEMPLO 350B en el EJEMPLO 181. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄)

- 15 8,40 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H); 7,43-7,30 (m, 5H); 4,95 (m, 1H); 4,51 (s, 2H); 4,12 (m, 2H); 3,80 (m, 2H); 3,58-3,38 (m, 4H); 2,44-2,38 (m, 2H); 2,38-2,25 (m, 4H); 1,94-1,82 (m, 2H).

EJEMPLO 351

- 20 (*trans*)-3-dibenzo(a,d)ien-3-il-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 3-bromo-1-*tert*-butil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina con (*trans*)-3-yodo-1-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se describe en el documento WO 2005/074603 y el EJEMPLO 188C con ácido dibenzo(b,d)iofen-3-ilborónico (adquirido de Maybridge Chemicals) en el EJEMPLO 181. RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄)

- 25 8,56 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,12 (d, 1H); 7,96 (m, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,54 (m, 2H); 4,95 (m, 1H); 4,12 (m, 2H); 3,80 (m, 2H); 3,58-3,38 (m, 4H); 2,44-2,38 (m, 2H); 2,38-2,25 (m, 4H); 1,94-1,82 (m, 2H).

EJEMPLO 352

- 30 (*trans*)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo(1,2-a)pirazina con 1-etilpiperazina en el EJEMPLO 338. El isómero que eluyó más rápido se aisló: (IEN(+)) m/e 566 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆)

- 35 8,31 (s, 1H); 7,88-7,83 (m, 2H); 7,73-7,70 (m, 1H); 7,40-7,36 (m, 2H); 7,10-7,07 (m, 1H); 7,02 (t, 1H); 4,76 (m, 1H); 4,45 (s, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,14-3,05 (m, 5H); 2,14-2,05 (m, 7H); 1,74-1,63 (m, 3H); 1,21 (t, 3H).

EJEMPLO 353

- 40 (*cis*)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado es el isómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 352: (IEN(+)) m/e 566 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆)

- 45 8,31 (s, 1H); 7,88-7,81 (m, 2H); 7,73-7,70 (m, 1H); 7,40-7,35 (m, 2H); 7,10-7,07 (m, 1H); 7,04-6,99 (m, 1H); 4,91 (m, 1H); 4,43 (s, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,14-3,04 (m, 3H); 2,40-2,25 (m, 2H); 2,14-1,99 (m, 2H); 1,94-1,76 (m, 3H); 1,19 (t, 3H).

EJEMPLO 354

- 50 (*trans*)-5-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-7-(4-(2-metoxietoxi)ciclohexil)-7H-pirrol(2,3-d)pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexanona con (*trans*)-3-yodo-1-(4-(2-metoxi-etoxi)-ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamina, preparada como se describe en el documento WO 2005/074603 en el EJEMPLO 339C. EM (IEN) m/e 527 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆)

- 55 8,39 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,97 (m, 4H), 1,40 (m, 2H).

EJEMPLO 355

- 60 (*trans*)-1-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(3-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo(1,2-a)pirazina con 1-acetilpiperazina en el EJEMPLO 338. El isómero que eluyó más rápido se aisló: EM: (IEN(+)) m/e 580 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆)

- 65 9,67 (s a, 1H); 8,30 (s, 1H); 7,87-7,82 (m, 2H); 7,72-7,69 (m, 1H); 7,40-7,36 (m, 2H); 7,10-

6,99 (m, 2H); 4,79 (m, 1H); 4,53-4,48 (m, 1H); 4,44 (m, 2H); 4,10-4,01 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,20-3,14 (m, 3H); 3,05-2,87 (m, 3H); 2,26-2,09 (m, 7H); 2,06 (m, 3H); 1,87-1,73 (m, 2H).

EJEMPLO 356

5

(*trans*)-4-(4-(4-{4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)-2-metilbutan-2-ol

10 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo(1,2-a)pirazina con 2-metil-4-(piperazin-1-il)butan-2-ol en el EJEMPLO 338. El isómero que eluyó más rápido se aisló: EM (IEN(+)) m/e 624 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,29 (s, 1H); 7,86-7,81 (m, 2H); 7,72-7,69 (m, 1H); 7,40-7,35 (m, 2H); 7,10-7,07 (m, 1H); 7,01 (t, 1H); 4,75 (m, 1H); 4,44 (s, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,13-3,08 (m, 3H); 2,97-2,88 (m, 2H); 2,12-2,04 (m, 5H); 1,74-1,68 (m, 4H); 1,15 (s, 6H).

15 EJEMPLO 357

(*cis*)-4-(4-(4-{4-amino-3-(2-(3-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)-2-metilbutan-2-ol

20 El producto deseado es el isómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 356. (IEN(+)) m/e 624 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,31 (s, 1H); 7,88-7,81 (m, 2H); 7,73-7,70 (m, 1H); 7,40-7,35 (m, 2H); 7,10-7,07 (m, 1H); 7,01 (t, 1H); 4,91 (m, 1H); 4,43 (s, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,15-3,09 (m, 3H); 3,02-2,91 (m, 2H); 2,35 (m, 1H); 2,11-2,02 (m, 2H); 1,90-1,81 (m, 3H); 1,73-1,67 (m, 2H); 1,13 (s, 6H).

25 EJEMPLO 358

(*cis*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(4-pirazin-2-ilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

30 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo(1,2-a)pirazina con 1-(2-pirizinil)piperazina en el EJEMPLO 338. El isómero que eluyó más lento se aisló: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,90 (d, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,23 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 2,08 (m, 8H).

35 EJEMPLO 359

(*cis*)-2-(4-(4-{4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)etanol

40 El producto deseado es el isómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 360. EM (IEN(+)) m/e 582 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,31 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,40-7,35 (m, 2H); 7,08 (d, 1H); 7,01 (t, 1H); 4,92 (m a, 1H); 4,43 (s, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,70 (m, 5H); 3,06 (m, 3H); 2,41-2,29 (m, 2H); 2,14-2,00 (m, 2H); 1,95-1,81 (m, 3H).

45 EJEMPLO 360

(*trans*)-2-(4-(4-{4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)etanol

50 El producto deseado se preparó sustituyendo con 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo(1,2-a)pirazina con 1-hidroxietilpiperazina en el EJEMPLO 338. El isómero que eluyó más rápido se aisló: EM (IEN(+)) m/e 582 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,23 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,73-7,54 (m, 2H); 7,43-7,40 (m, 1H); 7,30-7,24 (m, 1H); 7,21-7,18 (m, 1H); 7,04-7,01 (m, 1H); 6,91 (t, 1H); 4,64 (m a, 1H); 4,33 (t, 1H); 4,14 (s, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,51-3,45 (m, 2H); 2,41-2,33 (m, 8H); 2,07-1,93 (m, 6H); 1,53-1,39 (m, 2H).

55

EJEMPLO 361

(*trans*)-4-(4-(4-{4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida

60

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo(1,2-a)pirazina con N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida en el EJEMPLO 338. El isómero que eluyó más rápido se aisló: EM (IEN(+)) m/e 609 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,53 (s a, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,86-7,81 (m, 2H); 7,72-7,69 (m, 1H); 7,41-7,36 (m, 2H); 7,10 (d, 1H); 7,02 (t, 1H); 4,78 (m, 1H); 4,44 (s, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,13-3,03 (m, 5H); 2,80 (m, 7H); 2,27 (m, 2H); 2,16-2,07 (m, 4H); 1,85-1,71 (m, 2H).

65

EJEMPLO 362

(*cis*)-4-(4-{4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida

5 El producto deseado es el isómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 361. EM (IEN(+)) m/e 609 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,38 (m, 1H); 8,31 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,82-7,85 (m, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,41-7,35 (m, 2H); 7,08 (d, 1H); 7,02 (t, 1H); 4,98 (m, 1H); 4,44 (s, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,11-3,00 (m, 5H); 2,77 (m, 7H); 2,14-1,96 (m, 6H).

10 EJEMPLO 363

4-(4-{4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazina-1-carboxilato de (*trans*)-etilo

15 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo(1,2-a)pirazina con piperazina-1-carboxilato de etilo en el EJEMPLO 338. El isómero que eluyó más rápido se aisló: EM (IEN(+)) m/e 610 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,24 (s a, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,70-7,56 (m, 2H); 7,42-7,39 (m, 1H); 7,29-7,24 (m, 1H); 7,20-7,17 (m, 1H); 7,02 (d, 1H); 6,91 (t, 1H); 4,64 (m, 1H); 4,17 (s, 2H); 4,03 (c, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,36-3,34 (m, 5H); 2,09-1,90 (m, 6H); 1,55-1,41 (m, 2H); 1,18 (t, 3H).

20 EJEMPLO 364

4-(4-{4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazina-1-carboxilato de (*cis*)-etilo

25 El producto deseado es el isómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 363. EM (IEN(+)) m/e 610 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,24 (m, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,70-7,59 (m, 2H); 7,41-7,39 (m, 1H); 7,29-7,24 (m, 1H); 7,20-7,17 (m, 1H); 7,04-7,01 (m, 1H); 6,90 (t, 1H); 4,8 2 (m, 1H); 4,17 (s, 2H); 4,02 (c, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,40-3,35 (m, 4H); 2,46-2,40 (m, 6H); 2,31-2,21 (m, 4H); 2,13-2,02 (m, 2H); 1,78-1,68 (m, 2H); 1,67-1,55 (m, 2H); 1,17 (t, 3H).

30 EJEMPLO 365

(*cis*)-3-(7-cloro-2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-{4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

35 EJEMPLO 365A

Una mezcla del EJEMPLO 31A (0,3 g, 0,8 mmol), y NCS (0,11 g 0,8 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y después con salmuera. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar el compuesto del título (0,15 g). EM (IEN) m/e 402 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11,90 (s, 2H), 9,11 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 5,19 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,38 (m, 4H), 2,24 (m, 2H).

45 EJEMPLO 365B

El producto deseado se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 7 sustituyendo el EJEMPLO 7A y benzaldehído con el EJEMPLO 365A y 2-metoxifenilacetaldehído, respectivamente, en el EJEMPLO 7B.

50 EJEMPLO 365C

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo(1,2-a)pirazina con 1-(3-metoxipropil)piperazina y el EJEMPLO 339C con el EJEMPLO 365B en el EJEMPLO 338. El isómero que eluyó más lento se aisló: EM (IEN) m/e 644 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,56 (m, 5H), 3,38 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (m, 5H), 2,35 (m, 2H), 2,07 (m, 3H), 1,86 (m, 5H).

EJEMPLO 366

60 (*trans*)-1-{4-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)ciclohexil}-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo(1,2-a)pirazina con 1-etanosulfonilpiperazina en el EJEMPLO 338. El isómero que eluyó más rápido se aisló: EM (IEN(+)) m/e 630 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,25 (m, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,74-7,55 (m, 2H); 7,43-7,40 (m, 1H); 7,30-7,24 (m, 1H); 7,21-7,18 (m, 1H); 7,04-7,02 (m, 1H); 6,91 (m, 1H); 4,66 (m a, 1H); 4,17 (s, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,19-3,15 (m, 6H); 2,64-2,56 (m, 4H); 2,10-1,89 (m, 7H); 1,57-1,44 (m, 2H); 1,22 (t, 3H).

EJEMPLO 367

(*cis*)-1-{4-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)ciclohexil}-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado es el isómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 366. EM (IEN(+)) m/e 610 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,27 (m, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,73-7,57 (m, 2H); 7,43-7,39 (m, 1H); 7,29-7,25 (m, 1H); 7,20-7,18 (m, 1H); 7,04-7,02 (m, 1H); 6,94-6,89 (m, 1H); 4,82 (m, 1H); 4,17 (s, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,22-3,17 (m, 6H); 3,03 (c, 2H); 2,73-2,71 (m, 1H); 2,34-2,24 (m, 4H); 2,15-2,04 (m, 2H); 1,79-1,59 (m, 4H); 1,20 (t, 3H).

EJEMPLO 368

(*trans*)-3-(7-cloro-2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-{4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo(1,2-a)pirazina con 1-(3-metoxipropil)piperazina y el EJEMPLO 339C con el EJEMPLO 365B en el EJEMPLO 338. El isómero que eluyó más rápido se aisló: EM (IEN) m/e 644 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,81 (s, 3H); 3,73 (m, 5H), 3,39 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,98 (m, 5H), 2,11 (m, 6H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 2H).

EJEMPLO 369

(*trans*)-1-(4-(4-{2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil}piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo(1,2-a)pirazina con 1-(2-(2-(2-aminoetil)etoxi)etoxi)piperazina en el EJEMPLO 338. El isómero que eluyó más rápido se aisló: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (m, 6H), 3,59 (m, 6H), 3,12 (m, 4H), 2,98 (m, 3H), 2,12 (m, 6H), 1,74 (m, 4H).

EJEMPLO 370

(*trans*)-1-{4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)ciclohexil}-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo(1,2-a)pirazina con 1-ciclopropilmetilpiperazina en el EJEMPLO 338. El isómero que eluyó más rápido se aisló: EM (IEN(+)) m/e 592 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (s, 1H); 7,89-7,84 (m, 2H); 7,74-7,72 (m, 1H); 7,41-7,36 (m, 2H); 7,10-7,07 (m, 1H); 7,05-7,00 (m, 1H); 4,78 (m, 1H); 4,47 (s, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,69-3,45 (m, 6H); 3,05-2,97 (m, 4H); 2,17-2,07 (m, 7H); 1,79-1,62 (m, 2H); 1,09-1,02 (m, 1H); 0,68-0,62 (m, 2H); 0,38-0,34 (m, 2H).

EJEMPLO 371

(*cis*)-1-{4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)ciclohexil}-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado es el isómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 370. EM (IEN(+)) m/e 592 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (s, 1H); 7,90-7,83 (m, 2H); 7,76-7,73 (m, 1H); 7,41-7,36 (m, 2H); 7,10-7,04 (m, 1H); 7,02-7,00 (m, 1H); 4,93 (m, 1H); 4,46 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,67-3,43 (m, 3H); 3,01-2,99 (m, 2H); 2,41-2,30 (m, 2H); 2,14-2,03 (m, 2H); 1,96-1,82 (m, 3H); 1,03 (m, 1H); 0,66-0,60 (m, 2H); 0,36-0,32 (m, 2H).

EJEMPLO 372

(*trans*)-4-(4-(4-{4-amino-3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)-2-metilbutan-2-ol

El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 265A con el EJEMPLO 294C y 1-(3-metoxipropil)piperazina con 1-(3-hidroxi-3-metilbutil)piperazina en el EJEMPLO 265B. El diastereómero que eluyó más rápido se aisló. EM (IEN) m/e 630 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,63 (m, 6H), 3,17 (m, 4H), 2,11 (m, 6H), 1,72 (m, 4H), 1,15 (s, 6H).

EJEMPLO 373

(*cis*)-4-(4-(4-{4-amino-3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)-2-metilbutan-2-ol

- 5 Este producto fue el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 372. EM (IEN) m/e 630 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,56 (m, 6H), 3,15 (m, 4H), 2,36 (m, sH), 2,07 (m, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,71 (m, 2H), 1,13 (s, 6H).

10 EJEMPLO 374

(*trans*)-2-(4-(4-{4-amino-3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)etanol

- 15 El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 265A con el EJEMPLO 294C y 1-(3-metoxipropil)piperazina con 1-(2-hidroxietil)piperazina en el EJEMPLO 265B. El diastereómero que eluyó más rápido se aisló. EM (IEN) m/e 588 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,5 - 3,3 (m, 6H), 3,19 (m, 4H), 2,12 (m, 6H), 1,74 (m, 2H).

20 EJEMPLO 375

(*cis*)-2-(4-(4-{4-amino-3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il}ciclohexil)piperazin-1-il)etanol

- 25 Este producto fue el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 374. EM (IEN) m/e 588 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 4,93 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,56 (m, 6H), 3,17 (m, 4H), 2,36 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,91 (m, 4H).

30 EJEMPLO 376

(*trans*)-3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 35 El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 265A con el EJEMPLO 294C y 1-(3-metoxipropil)piperazina con 1-etilpiperazina en el EJEMPLO 265B. El diastereómero que eluyó más rápido se aisló. EM (IEN) m/e 572 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,61 (m, 6H), 3,12 (m, 4H), 2,11 (m, 6H), 1,71 (m, 2H), 1,22 (t, 3H).

40 EJEMPLO 377

(*cis*)-3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 45 Este producto fue el diastereómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 376. EM (IEN) m/e 572 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 4,93 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,55 (m, 6H), 3,12 (m, 4H), 2,34 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,89 (m, 4H), 1,20 (t, 3H).

50 EJEMPLO 378

(*trans*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-{4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 55 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo(1,2-a)pirazina con 1-(2-metoxietil)piperazina en el EJEMPLO 338. El isómero que eluyó más rápido se aisló: EM (IEN(+)) m/e 596 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,31 (s, 1H); 7,88-7,83 (m, 1H); 7,74-7,71 (m, 1H); 7,41-7,35 (m, 1H); 7,10-7,07 (m, 1H); 7,05-6,99 (m, 1H); 4,77 (m, 1H); 4,46 (s, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,63-3,60 (m, 2H); 3,30 (s, 3H); 3,18-3,11 (m, 2H); 2,19-2,06 (m, 4H); 1,78-1,66 (m, 1H).

60 EJEMPLO 379

(*cis*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-{4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)ciclohexil}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 65 El producto deseado es el isómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 378. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,33 (s,

1H); 7,90-7,83 (m, 2H); 7,77-7,74 (m, 1H); 7,40-7,35 (m, 2H); 7,10-7,07 (m, 1H); 7,02-6,99 (m, 1H); 4,93 (m, 1H); 4,45 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,62-3,59 (m, 2H); 3,52-3,37 (m, 3H); 3,21-3,13 (m, 2H); 2,40-2,31 (m, 2H); 2,13-1,98 (m, 2H); 1,95-1,85 (m, 3H).

5 EJEMPLO 380

(*trans*)-1-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

10 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo(1,2-a)pirazina con 1-(isopropil)piperazina en el EJEMPLO 338. El isómero que eluyó más rápido se aisló: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,31 (s, 1H); 7,88-7,83 (m, 2H); 7,73-7,70 (m, 1H); 7,41-7,36 (m, 2H); 7,10-7,04 (m, 1H); 7,04-7,00 (m, 1H); 4,77 (m, 1H); 4,45 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,59-3,42 (m, 5H); 3,28-2,98 (m, 5H); 2,19-2,06 (m, 6H); 1,78-1,64 (m, 2H); 1,25 (d, 6H).

15 EJEMPLO 381

(*cis*)-1-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

20 El producto deseado es el isómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 380. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,32 (s, 1H); 7,89- 7,82 (m, 2H); 7,75-7,72 (m, 1H); 7,40-7,36 (m, 2H); 7,10-7,07 (m, 1H); 7,04-6,99 (m, 1H); 4,93 (m, 1H); 4,45 (s, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,54-3,40 (m, 5H); 3,16-3,00 (m, 3H); 2,39-2,28 (m, 2H); 2,12-2,03 (m, 2H); 1,95-1,82 (m, 4H); 1,23 (d, 6H).

25 EJEMPLO 382

EJEMPLO 382A

30 Se disolvió ácido ciclohexilacético (313 mg, 2,2 mmol) en THF (3 ml) y se añadió N,N'-carbonildiimidazol (340 mg, 2,1 mmol). Se agitó a 50 °C durante 30 min. Después, se añadió el EJEMPLO 280A (470 mg, 2 mmol) y la mezcla se agitó continuamente a 50 °C. Después de 2 horas, se añadieron 3 ml de ácido acético glacial a la mezcla de reacción, se calentó a 90 °C con agitación durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (3 x) y salmuera (2 x), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄). El producto en bruto obtenido se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 40 % en hexano para producir 270 mg del compuesto del título.

EJEMPLO 382B

40 El EJEMPLO 382A (100 mg, 0,3 mmol), el EJEMPLO 318A (132 mg, 0,25 mmol) carbonato sódico (53 mg, 0,5 mmol) y paladio *tetraquis* trifenilfosfina (15 mg, 0,0125 mmol) se mezclaron en 4 ml de dimetoxietano : agua (1 : 1) y se sometió a microondas a 130 °C durante 20 minutos. Después de repartirse entre acetato de etilo y salmuera, la fase de acetato de etilo se lavó con salmuera (3 x), se secó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 7 % en acetato de etilo para producir 150 mg del compuesto del título.

45 EJEMPLO 382C

50 El EJEMPLO 382B (150 mg, 0,244 mmol) se trató con 5 ml de ácido trifluoroacético al 25 % (TFA) en cloruro de metileno (CH₂Cl₂) durante 1 hora, y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 5 ml de acetonitrilo (MeCN). Se añadieron yoduro sódico (NaI, 93 mg, 0,625 mmol), carbonato potásico (K₂CO₃, 173 mg, 1,25 mmol) y bromuro de (metoxi)propilo (57 l, 0,375 mmol) a la solución anterior. La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. Se repartió entre EtOAc y salmuera, la fase de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Se obtuvieron 81 mg del compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,33 (s, 1H), 7,89- 7,93 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 4,76 (m a, 1H), 3,39 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,04 (a, 4H), 2,11 (a, 6H), 1,81-1,95 (m, 3H), 1,60-1,76 (m a, 6H), 1,01-1,30 (m, 4H).

55 EJEMPLO 383

EJEMPLO 383A

60 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido ciclohexil acético con ácido ciclopentil acético en el EJEMPLO 382A.

EJEMPLO 383B

65 El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 382A con el EJEMPLO 383A en el EJEMPLO 382B.

EJEMPLO 383C

El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 382B con el EJEMPLO 383B en el EJEMPLO 382C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,31 (s, 1H), 7,88-7,93 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 4,77 (m a, 1H), 3,39 (t, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,13 (d, 2H), 3,00 (a, 2H), 2,39-2,44 (m, 2H), 2,11 (a, 6H), 1,54-1,88 (m, 6H), 1,26-1,34 (m, 2H).

EJEMPLO 384

EJEMPLO 384A

El producto deseado se sintetizó sustituyendo bromuro de 2-clorobencilo con bromuro de 3-fluorobencilo en el EJEMPLO 121B.

EJEMPLO 384B

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 121B con el EJEMPLO 384A en el EJEMPLO 121C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,76 (s a, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,35-7,42 (m, 1H), 7,08-7,14 (m, 3H), 5,76 (s, 2H), 4,80 (m, 1H), 3,98-4,09 (m, 2H), 3,64-3,76 (a, t, 2H), 3,35-3,50 (m, 3H), 3,08-3,24 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 2H), 2,06-2,17 (m a, 4H), 1,68-1,83 (a, m, 2H).

EJEMPLO 385

EJEMPLO 385A

El producto deseado se sintetizó sustituyendo bromuro de 2-clorobencilo con bromuro de 2-metilbencilo en el EJEMPLO 121B.

EJEMPLO 385B

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 121B con el EJEMPLO 385A en el EJEMPLO 121C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,67 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,55-7,64 (m, 3H), 7,22-7,27 (m, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,79 (m, 1H), 3,64-3,76 (a, t, 2H), 3,35-3,50 (m, 3H), 3,08-3,24 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,19-2,30 (m, 2H), 2,06-2,17 (m a, 4H), 1,68-1,84 (a, m, 2H).

EJEMPLO 386

EJEMPLO 386A

El producto deseado se sintetizó sustituyendo bromuro de 2-clorobencilo con bromuro de 3-metilbencilo en el EJEMPLO 121B.

EJEMPLO 386B

El producto deseado se sintetizó sustituyendo el EJEMPLO 121B con el EJEMPLO 386A en el EJEMPLO 121C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 9,66 (s a, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,07-7,21 (m, 4H), 5,67 (s, 2H), 4,78 (m, 1H), 3,64-3,75 (a, t, 2H), 3,35-3,50 (m, 3H), 3,08-3,24 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 5H incluye 2,26, S., 3H), 2,06-2,17 (m a, 4H), 1,68-1,84 (a, m, 2H).

EJEMPLO 387

(*trans*)-1-(4-(4-fenilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo(1,2-a)pirazina con 1-fenilpiperazina en el EJEMPLO 338. El isómero que eluyó más rápido se aisló. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,25 (m a, 1H); 8,23 (s, 1H), 7,73-7,56 (m, 2H); 7,43-7,41 (m, 1H); 7,30-7,18 (m, 5H); 7,04-7,01 (m, 1H); 6,95-6,89 (m, 4H); 6,79-6,74 (m, 1H); 4,67 (m, 1H); 4,17 (s, 2H); 3,81 (m, 3H); 3,14-3,11 (m, 4H); 2,70-2,67 (m, 4H); 2,07-1,97 (m, 5H); 1,60-1,47 (m, 2H).

EJEMPLO 388

(*cis*)-1-(4-(4-fenilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado es el isómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 387. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,23 (m, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,73-7,54 (m, 2H); 7,42-7,39 (m, 1H); 7,26-7,16 (m, 5H); 7,03-7,00 (m, 1H); 6,93-6,88 (m, 4H);

6,75 (t, 1H); 4,83 (m, 1H); 4,16 (s, 2H); 3,79 s, 3H); 3,17-3,14 (m, 4H); 2,63-2,59 (m, 3H); 2,33-2,26 (m, 3H); 2,17-2,07 (m, 2H); 1,76-1,60 (m, 3H).

EJEMPLO 389

(*trans*)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

EJEMPLO 389A

El producto deseado se preparó sustituyendo fenilmetilacetronitrilo con 2-clorofenilacetronitrilo en el EJEMPLO 118B.

EJEMPLO 389B

El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 339A con el EJEMPLO 389A en el EJEMPLO 339B.

EJEMPLO 389C

El producto deseado se preparó sustituyendo el EJEMPLO 339B con el EJEMPLO 389B en el EJEMPLO 339C.

EJEMPLO 389D

A una mezcla del EJEMPLO 389C (0,10 g, 0,21 mmol) y N-etilpiperazina (0,12 g, 1,06 mmol) se le añadió una solución 0,2 M de MeOH/AcOH (9/1 v/v). La mezcla se agitó durante 15 min, después se añadió NaCNBH₃ (0,040, 0,639 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 1,91 h. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂, y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se redujo al vacío, y se purificó por HPLC de fase inversa. El isómero que eluyó más rápido se aisló. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,31 (s, 1H); 7,83-7,77 (m, 2H); 7,64-7,61 (m, 1H); 7,56-7,52 (m, 2H); 7,43-7,40 (m, 2H); 4,76 (m, 1H); 4,56 (s, 2H); 3,64-3,50 (m, 4H); 3,14-3,05 (m, 3H); 3,03-2,90 (m, 3H); 2,15-2,05 (m, 6H); 1,74-1,61 (m, 2H); 1,21 (t, 3H).

EJEMPLO 390

(*cis*)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado es el isómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 389. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,32 (s, 1H); 7,84 (m a, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,55-7,51 (m, 2H); 7,42-7,39 (m, 2H); 4,92 (m, 1H); 4,54 (s a, 2H); 3,59-3,40 (m a, 5H); 3,14-3,05 (m, 3H); 2,40-2,26 (m, 2H); 2,12-2,01 (m, 2H); 1,91-1,78 (m, 3H); 1,19 (t, 3H).

EJEMPLO 391

(*trans*)-1-(4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 1-etilpiperazina con 1-(2-hidroxietil)piperazina en el EJEMPLO 389D. El isómero que eluyó más rápido se aisló: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,30 (s, 1H); 7,82 (m a, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,63 (dd, 1H); 7,55-7,51 (m, 2H); 7,42-7,39 (m, 2H); 4,76 (m, 1H); 4,55 (s a, 2H); 3,75 (m, 7H); 3,16-3,07 (m, 6H); 2,17-2,04 (m, 7H); 1,29-1,62 (m, 2H).

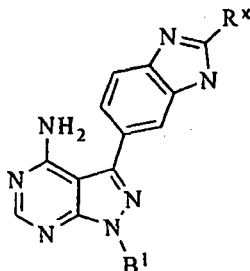
EJEMPLO 392

(*cis*)-1-(4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

El producto deseado es el isómero que eluyó más lento en el EJEMPLO 391. ¹RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 8,34 (s, 1H); 7,85 (s a, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,66-7,63 (dd, 1H); 7,56-7,52 (m, 2H); 7,43-7,40 (m, 2H); 4,93 (m, 1H); 4,56 (s a, 2H); 3,71 (m, 3H); 3,61-3,46 (m, 4H); 3,19-3,13 (m, 3H); 2,42-2,31 (m, 2H); 2,13-2,02 (m, 2H); 1,97-1,85 (m, 3H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene Fórmula (25)



(25)

5 o una sal de la misma, donde

- R^x es un sustituyente opcional seleccionado entre el grupo que consiste en R^6 , OR^6 , SR^6 , $S(O)R^6$, SO_2R^6 , NH_2 , NHR^6 , $N(R^6)_2$, $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, $NHC(O)R^6$, $NR^6C(O)R^6$, $NHSO_2R^6$, $NR^6SO_2R^6$, $NHC(O)OR^6$, $NR^6C(O)OR^6$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^6 , $SO_2N(R^6)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^6$, $NHC(O)N(R^6)_2$, $NR^6C(O)N(R^6)_2$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^6$, $C(N)N(R^6)_2$, $NHC(N)NH_2$, $NHC(N)NHR^6$, $NHC(N)N(R^6)_2$, OH , (O) , $C(O)H$, $C(O)OH$, NO_2 , CN , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ; B^1 es R^3 , R^4 , R^5 o W^1 ;
- R^3 es fenilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{3A} ; R^{3A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^4 es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{4A} ; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^5 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensados con benceno, heteroareno o R^{5A} ; R^{5A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- W^1 es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos de W^2 , W^3 , W^4 , OH , OW^5 , SW^5 , $S(O)W^5$, SO_2W^5 , NH_2 , NHW^5 , $N(W^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHW^5$, $C(O)N(W^5)_2$, $NHC(O)W^5$ o $NW^{5S}C(O)W^5$ seleccionados independientemente;
- W^2 es fenilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o W^{2A} ; W^{2A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- W^3 es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o W^{3A} ; W^{3A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- W^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o W^{5A} ; W^{5A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- W^5 es alquilo, alquenilo o alquinilo;
- donde los restos representados por B^1 , W^2 , W^3 y W^4 están independientemente sin sustituir o sustituidos con uno o dos o tres o cuatro de R^6 , OR^6 , SR^6 , $S(O)R^6$, SO_2R^6 , NH_2 , NHR^6 , $N(R^6)_2$, $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, $NHC(O)R^6$, $NR^6C(O)R^6$, $NHSO_2R^6$, $NR^6SO_2R^6$, $NHC(O)OR^6$, $NR^6C(O)OR^6$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^6 , $SO_2N(R^6)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^6$, $NHC(O)N(R^6)_2$, $NR^6C(O)N(R^6)_2$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^6$, $C(N)N(R^6)_2$, $NHC(N)NH_2$, $NHC(N)NHR^6$, $NHC(N)N(R^6)_2$, OH , (O) , $C(O)H$, $C(O)OH$, NO_2 , CN , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br o I seleccionados independientemente;
- R^6 es R^7 , R^8 , R^9 o R^{10} ;
- R^7 es fenilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{7A} ; R^{7A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^8 es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{8A} ; R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^9 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{9A} ; R^{9A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{10} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^{11} , OR^{11} , SR^{11} , $S(O)R^{11}$, SO_2R^{11} , NH_2 , NHR^{11} , $N(R^{11})_2$, $C(O)R^{11}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{11}$, $C(O)N(R^{11})_2$, $NHC(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NHSO_2R^{11}$, $NR^{11}SO_2R^{11}$, $NHC(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{11} , $SO_2N(R^{11})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{11}$, $NHC(O)N(R^{11})_2$, $NR^{11}C(O)N(R^{11})_2$, OH , (O) , $C(O)H$, $C(O)OH$, CN , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br o I seleccionados independientemente;
- R^{11} es alquilo, alquenilo, alquinilo, R^{12} , R^{13} , R^{14} o T^1 ;
- R^{12} es fenilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{12A} ; R^{12A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{13} es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{13A} ; R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

R¹⁴ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{14A}; R^{14A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

T¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos de OH, OT², ST², S(O)T², NH₂, NHT² o N(T²)₂ seleccionados independientemente;

T² es alquilo, alquenilo o alquinilo;

donde los restos representados por R⁷, R⁸, R⁹ y R¹¹ están independientemente sin sustituir o sustituidos con uno o dos o tres o cuatro de R¹⁵, OR¹⁵, SR¹⁵, S(O)R¹⁵, SO²R¹⁵, C(O)R¹⁵, C(O)(O)R¹⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁵, C(O)N(R¹⁵)₂, OH, (O), C(O)OH, CN, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente; donde R¹⁵ es alquilo, alquenilo, alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, OH, OR¹⁶, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁶, C(O)N(R¹⁶)₂, donde R¹⁶ es alquilo, alquenilo o alquinilo; y donde

el fenilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo de R¹⁵ están sin sustituir o sustituidos con O(alquilo).

2. El compuesto o una del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionados entre

cis-4-(4-(4-amino-3-(2-fenil-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-1-metil-piperazin-2-ona;

cis-4-(4-(4-amino-3-(2-(4-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-1-metilpiperazin-2-ona;

cis-4-(4-(4-amino-3-(2-ciclopropil-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-1-metilpiperazin-2-ona;

cis-4-(4-(4-amino-3-(2-piridin-2-il-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-1-metilpiperazin-2-ona;

trans-1-(4-(2-metoxietoxi)ciclohexil)-3-(2-fenil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

cis-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-fenil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(2-fenil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-3-(2-(4-metilfenil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-3-(2-(4-clorofenil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-3-(2-(4-metoxifenil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-3-(2-(3,4-diclorofenil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(2-(2-feniletil)-1H-benzimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(2-(2-tien-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-3-(2-(3-clorobencil)-1H-benzimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-3-(2-(4-clorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(2-(2-feniletil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-3-(2-(2-clorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-3-(2-(2-metilbencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-3-(2-(3-fluorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-3-(2-(3-metilbencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-3-(2-(4-fluorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-3-(2-(4-metilbencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-3-(2-(3,4-diclorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-3-(2-(2,6-diclorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-3-(2-(2,3-diclorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-3-(2-(3-fluorofenil)amino)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-3-(2-bencil-4-metil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-3-(2-bencil-1-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-1-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)pirrolidin-3-ol;

cis-1-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)pirrolidin-3-ol;

trans-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

cis-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

cis-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

trans-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

- cis*-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- trans*-1-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- cis*-1-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- trans*-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- cis*-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 2-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)acetamida;
- trans*-1-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
- cis*-1-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-3-carboxamida;
- trans*-1-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-4-carboxamida;
- cis*-1-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-4-carboxamida;
- 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- trans*-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- cis*-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(1-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 2-(3-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)acetamida;
- trans*-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
- cis*-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
- 4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexanol;
- trans*-3-(2-(2-cloro-6-fluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- (2S)-1-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-3-morfolin-4-ilpropan-2-ol;
- trans*-3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- trans*-3-(2-(3-trifluorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(2-morfolin-4-iletal)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(1-pirimidin-2-ilpiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- (*trans*)-3-(2-(2,3-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- (*trans*)-3-(2-(3,4-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- (*trans*)-3-(2-(3,5-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- (*trans*)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-((2-(metilsulfonil)etil)amino)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- (*cis*)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-((2-(metilsulfonil)etil)amino)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(((2-(metilsulfonil)etil)amino)metil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- (*trans*)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
- (*cis*)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
- (*trans*)-3-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- (*trans*)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(2-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- N-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)metanosul-fonamida;
- 4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexilcarbamato de etilo;
- 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(1-(2-(metilsulfonil)etil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 3-(2-(2-fluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(1-(2-(metilsulfonil)etil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- (*trans*)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

(cis)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-(2-fluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 5 (trans)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(2-(fenilsulfonil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(3-piridin-3-ilpropil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(1-bencilpiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)ethy1)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 10 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(1-(6-cloropiridazin-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)but-2-inil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(4-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
 15 (cis)-3-(4-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-((2-piridin-3-yl-1,3-tiazol-4-il)metil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-((4-bencilmorfolin-2-il)metil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)but-2-inil)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 20 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)but-2-inil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(2-clorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(1-(3-metoxipropil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 25 (cis)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-terc-butil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(1-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 30 (trans)-3-(1-(2-clorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-tetrahidro-2H-piran-4-il-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 35 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(3-(dimetilamino)propil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(2-bromobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (cis)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 40 (trans)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(2-bromobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 45 (cis)-3-(2-(2-bromobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(4-metilfenoxi)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(3-metilfenoxi)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 50 3-(2-(2-clorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-(3-metilbencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-(2-bromobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-4-(4-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)-2-metilbutan-2-ol;
 55 (cis)-4-(4-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)-2-metilbutan-2-ol;
 (trans)-4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexanol;
 (trans)-1-(4-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 60 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(1'-(3-metoxipropil)-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 2-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-1,4'-bipiperidin-1'-il)etanol;
 3-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-1,4'-bipiperidin-1'-il)propan-1-ol;
 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(1'-(2-metoxietil)-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 65 (trans)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

- (*cis*)-3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(*trans*)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(2-(piridin-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
5 3-(2-bencil-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(1'-isobutil-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(*trans*)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(2-(piridin-3-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(*trans*)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(2-(tien-3-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
10 (*trans*)-3-(2-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(*trans*)-4-(4-amino-3-(2-(2-(trifluorometoxi)bencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexanol;
(*trans*)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-(trifluorometoxi)bencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
15 (*cis*)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-(trifluorometoxi)bencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(*trans*)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(2-(2-naftilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(*trans*)-3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
20 (*cis*)-3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(*trans*)-2-((6-(4-amino-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-benzoimidazol-2-il)metil)fenol;
3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
25 1-(4-(4-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(*trans*)-3-(2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
30 1-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-4-ol;
(*trans*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(*cis*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
35 (*trans*)-4-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-2-ona;
(*cis*)-4-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-2-ona;
40 (*trans*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(*cis*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(*trans*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(tetrahidrofurano-2-ilcarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
45 (*cis*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(tetrahidrofurano-2-ilcarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(*trans*)-1-(4-(4-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
50 (*cis*)-1-(4-(4-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(*trans*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(2-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo(1,2-a)pirazin-7(8H)-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexanona;
55 (*cis*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(2-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo(1,2-a)pirazin-7(8H)-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(*trans*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-piperazin-1-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(*trans*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
60 (*trans*)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(*cis*)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
65 (*trans*)-1-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(3-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

- (*trans*)-4-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil) piperazin-1-il)-2-metilbutan-2-ol;
 (*cis*)-4-(4-(4-(4-amino-3-(2-(3-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil) piperazin-1-il)-2-metilbutan-2-ol;
 5 (*cis*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(4-pirazin-2-il)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*cis*)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil) piperazin-1-il)etanol;
 (*trans*)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil) piperazin-1-il)etanol;
 10 (*trans*)-4-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida;
 (*cis*)-4-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida;
 15 4-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil) piperazina-1-carboxilato de (*trans*)-etilo;
 4-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil) piperazina-1-carboxilato de (*cis*)-etilo;
 20 (*cis*)-3-(7-cloro-2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-1-(4-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*cis*)-1-(4-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 25 (*trans*)-3-(7-cloro-2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-1-(4-(4-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-1-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol
 30 [3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*cis*)-1-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-4-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil) piperazin-1-il)-2-metilbutan-2-ol;
 35 (*cis*)-4-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil) piperazin-1-il)-2-metilbutan-2-ol;
 (*trans*)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil) piperazin-1-il)etanol;
 (*cis*)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil) piperazin-1-il)etanol;
 40 (*trans*)-3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-etil piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*cis*)-3-(2-(2,6-difluorobencil)-1H-benzoimidazol-5-il)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 45 (*trans*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*cis*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-1-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 50 (*cis*)-1-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-3-(2-(ciclohexilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 55 (*trans*)-3-(2-(ciclopropilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(4-fenilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*cis*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(4-fenilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 60 (*trans*)-3-(2-(2-clorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*cis*)-3-(2-(2-clorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 65 (*trans*)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-clorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil) piperazin-1-il)etanol;

o (cis)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-clorobencil)-1H-benzoimidazol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol.

3. Un compuesto o sal del mismo seleccionado entre

- 5 *cis*-3-(2-anilino-1,3-benzoxazol-6-il)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(2-anilino-1,3-benzoxazol-6-il)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(2-anilino-1,3-benzoxazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(2-anilino-1,3-benzoxazol-6-il)-1-(4-(2-metoxietoxi)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
10 *trans*-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-4-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(1-(3-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
15 *trans*-3-(2-bencil-1,3-benzoxazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(1-(3-clorobencil)-1H-indazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(2-bencil-1,3-benzoxazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(3-((2,4-dimetilfenil)amino)-1H-indazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
20 *trans*-3-(3-((2-clorofenil)amino)-1H-indazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(3-((3-clorofenil)amino)-1H-indazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(3-((3-fluorofenil)amino)-1H-indazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(3-((3-nitroxifenil)amino)-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(3-((2-metoxifenil)amino)-1H-indazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
25 *trans*-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(3-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)amino)-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(3-(bencilamino)-1H-indazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
30 *trans*-3-(3-((4-*tert*-butilfenil)amino)-1H-indazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-((5-(4-amino-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indazol-3-il)amino)fenol;
trans-3-(3-((2-fluoro-5-metilfenil)amino)-1H-indazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(3-((2,5-dimetilfenil)amino)-1H-indazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
35 *trans*-3-(3-((2,5-difluorofenil)amino)-1H-indazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
trans-3-(3-[(4-fluoro-2-metilfenil)amino]-1H-indazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(trans)-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(trans)-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
40 *(trans)*-3-(1-bencil-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(trans)-3-(1-(2-metilbencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(trans)-3-(1-(3-metilbencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(trans)-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(trans)-3-(1-(3-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
45 *(trans)*-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-3-(1-(2-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(trans)-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(trans)-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(trans)-3-(1-(3-clorobencil)-1H-indazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(trans)-3-(1-bencil-1H-indazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
50 *(trans)*-3-(1-(ciclohexilmetil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(trans)-3-(1-ciclopentil-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(trans)-3-(1-(2,3-difluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(trans)-3-(1-(2,5-difluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(trans)-3-(1-(2,6-difluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
55 *(trans)*-3-(1-(2,5-diclorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(trans)-3-(1-(2,6-diclorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(trans)-2-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
(trans)-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-6-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
60 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
(cis)-2-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
4-(4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexanol;
(cis)-3-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
65 *(trans)*-3-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-

- il)propan-1-ol;
 2-(1-(4-(4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-4-il)etanol;
 (trans)-2-(1-(4-(4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-4-il)etanol;
 5 (cis)-1-(4-(4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-4-il)metanol;
 (trans)-1-(4-(4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-4-il)metanol;
 (cis)-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 10 (trans)-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-pirrolidin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propanonitrilo;
 15 3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-(4-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (cis)-2-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 20 (trans)-2-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 (cis)-3-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
 25 (trans)-3-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
 3-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propanonitrilo;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(3-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)propil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 30 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)but-2-inil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)but-2-inil)-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)but-2-inil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-((4-bencilmorfolin-2-il)metil)-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-1-(4-morfolin-4-il)ciclohexil)-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 35 (trans)-1-(4-morfolin-4-il)ciclohexil)-3-(1-(piridin-3-il)metil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-1-(4-morfolin-4-il)ciclohexil)-3-(1-(piridin-2-il)metil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 40 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(3-(dimetilamino)propil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-metil-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-etil-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-propil-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 45 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-isopropil-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-isobutil-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-bencil-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-bencil-1H-indol-6-il)-1-(4-morfolin-4-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-((4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 50 (trans)-3-(2-(2-clorobencil)-1H-indol-6-il)-1-(4-morfolin-4-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (3-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)fenil)metanol;
 4-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)-3-metilfenol;
 3-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)fenol;
 55 4-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)benzoato de etilo;
 ácido (trans)-3-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)benzoico;
 ácido (cis)-3-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)benzoico;
 60 (trans)-3-(2-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-morfolin-4-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 ácido 3-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)-4-clorobenzoico;
 3-(4-(4-(4-amino-3-(3-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
 65 (cis)-3-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-

il)propan-1-ol;
 (*trans*)-3-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
 3-(3-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-
 5 amina;
 3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-
 amina;
 2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 (*cis*)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 10 (*trans*)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 (*cis*)-3-(4-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
 (*trans*)-3-(4-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-
 15 ol;
 3-(2-bencil-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*cis*)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 (*trans*)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-bencil-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 20 ácido (*trans*)-4-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)benzoico;
 ácido (*cis*)-4-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)benzoico;
 (*cis*)-3-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)propan-1-ol;
 25 (*trans*)-3-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)propan-1-ol;
 2-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)etanol;
 2-(2-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)etoxi)etanol;
 (*cis*)-(2S)-3-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)propano-1,2-diol;
 30 (*trans*)-(2S)-3-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)propano-1,2-diol;
 2,2'-(4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)azanedil)di-etanol;
 (*cis*)-N-(4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-beta-alanina;
 35 (*trans*)-N-(4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-beta-alanina;
 N-(4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-L-alanina;
 (*cis*)-N-(4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-D-alanina;
 (*trans*)-N-(4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-D-alanina;
 N-(4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-N-metilglicina;
 40 (*cis*)-2-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-(difluorometoxi)bencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 (*trans*)-2-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-(difluorometoxi)bencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 (*cis*)-3-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-(difluorometoxi)bencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
 45 (*trans*)-3-(4-(4-(4-amino-3-(1-(2-(difluorometoxi)bencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
 2-(4-(4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-1,4-bipiperidin-1'-il)etanol;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-(2-metoxietil)-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 50 3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*trans*)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (*cis*)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 55 2-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-1,4'-bipiperidin-1'-il)etanol;
 3-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-1,4'-bipiperidin-1'-il)propan-1-ol;
 3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-(2-metoxietil)-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-(3-metoxipropil)-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-isobutil-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 60 2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2,5-difluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 3-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
 (*cis*)-1-(4-((2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)amino)ciclohexil)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 65 1-(4-((2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)amino)ciclohexil)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 4-amina;
 (trans)-1-(4-((2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)amino)ciclohexil)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]
 pirimidin-4-amina;
 2-(2-((4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)etoxi)etanol;
 5 2-(1-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-4-il)etanol;
 (1-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-4-il)metanol;
 (trans)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(2-(2-metoxietoxi)etil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]
 pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(2-(metoximatoxi)etil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]
 10 pirimidin-4-amina;
 3-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2,5-difluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-
 il)propan-1-ol;
 2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 (trans)-1-(4-(4-(2-(2-metoxietoxi)etil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]
 15 pirimidin-4-amina;
 (cis)-2-(2-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobenzil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)
 etoxi)etanol;
 (trans)-2-(2-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)
 etoxi)etanol;
 20 (trans)-3-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-
 il)propan-1-ol;
 (trans)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-6-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]
 pirimidin-4-amina;
 (trans)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-
 25 il)etanol;
 (trans)-1-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-4-ol;
 (trans)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-
 il)etanol;
 (trans)-3-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-
 30 il)propan-1-ol;
 (trans)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]
 pirimidin-4-amina;
 2-(4-(4-amino-3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-1,4'-bipiperidin-1'-il)etanol;
 3-(1-(2-clorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-(2-metoxietil)-1,4'-bipiperidin-4-y1)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 35 3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-piridin-2-il)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]
 pirimidin-4-amina;
 (cis)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-
 4-amina;
 40 2-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-1,4'-bipiperidin-1'-il)etanol;
 3-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-1,4'-bipiperidin-1'-il)propan-1-ol;
 3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-(2-metoxietil)-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-(3-metoxipropil)-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(1'-isobutil-1,4'-bipiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 45 2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2,5-difluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-
 il)etanol;
 3-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-
 1-ol;
 (cis)-1-(4-((2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)amino)ciclohexil)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]
 50 pirimidin-4-amina;
 1-(4-((2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)amino)ciclohexil)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-
 4-amina;
 (trans)-1-(4-((2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)amino)ciclohexil)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]
 pirimidin-4-amina;
 55 2-(2-((4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)etoxi)etanol;
 2-(1-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-4-il)etanol;
 (1-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-4-il)metanol;
 (trans)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(2-(2-metoxietoxi)etil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]
 pirimidin-4-amina;
 (trans)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(2-(metoximatoxi)etil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-
 60 d]pirimidin-4-amina;
 3-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2,5-difluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-
 il)propan-1-ol;
 2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 65 (trans)-1-(4-(4-(2-(2-metoxietoxi)etil)piperazin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]
 pirimidin-4-amina;

- (*cis*)-2-(2-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)etoxi)etanol;
 (*trans*)-2-(2-((4-(4-amino-3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)amino)etoxi)etanol;
 5 (*trans*)-3-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
 (*trans*)-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-6-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 10 (*trans*)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-6-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 (*trans*)-1-(4-(4-amino-3-(2-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperidin-4-ol;
 (*trans*)-2-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)etanol;
 15 (*trans*)-3-(4-(4-(4-amino-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-indol-5-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)piperazin-1-il)propan-1-ol;
 (*trans*)-3-(2-(2-metoxibencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 20 (*trans*)-3-(2-bencil-1,3-benzotiazol-5-il)-1-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina; en
 3-(1-(2-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-1-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina,
4. Una composición que comprende un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.
5. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para su uso en el tratamiento de un mamífero que
 25 presenta cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de piel, cáncer de estómago o cáncer de tiroides por la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto.