

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 873 001**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2012 E 18215449 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.03.2021 EP 3513793**

(54) Título: **Heterociclaminas como inhibidores de PI3K**

(30) Prioridad:

02.09.2011 US 201161530866 P
03.02.2012 US 201261594882 P
30.07.2012 US 201261677445 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.11.2021

(73) Titular/es:

INCYTE HOLDINGS CORPORATION (100.0%)
1801 Augustine Cut-Off
Wilmington, DE 19803, US

(72) Inventor/es:

LI, YUN-LONG;
YAO, WENQING;
COMBS, ANDREW, P.;
YUE, EDDY, W.;
MEI, SONG;
ZHU, WENYU;
GLENN, JOSEPH;
MADUSKUIE, THOMAS, P., JR.;
SPARKS, RICHARD, B.;
DOUTY, BRENT y
HE, CHUNHONG

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 873 001 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

Heterociclaminas como inhibidores de PI3K

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona derivados de heterociclamina, por ejemplo, pirazolopirimidinas, que modulan la actividad de 3-quinasas fosfoinositido (PI3K) y son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de PI3K incluyéndose, por ejemplo, trastornos inflamatorios, trastornos de tipo inmune, cáncer y otras enfermedades.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15 3-quinasas de fosfoinositido (PI3K) pertenecen a una gran familia de quinasas de señalización de lípidos que fosforilan fosfoinosítidos en la posición D3 del anillo de inositol (Cantley, Science, 2002, 296 (5573):1655-7). Los PI3K se dividen en tres clases (clase I, II y III) según su estructura^a, regulación y especificidad del sustrato. PI3Ks de Clase I, que incluyen PI3K α , PI3K β , PI3K γ , y PI3K δ , son una familia de especificidad dual de lípidos y de quinasas de proteínas que catalizan la fosforilación de fosfatidilinosito-4,5-bifosfato (PIP₂) que dan lugar a fosfatidilinosito-3,4,5-trifosfato (PIP₃). PIP₃ funciona como un segundo mensajero que controla un nº de procesos celulares, 20 incluyendo el crecimiento, la supervivencia, la adhesión y la migración. Las cuatro isoformas PI3K de clase I existen como heterodímeros compuestos de una subunidad catalítica (p110) y una subunidad reguladora estrechamente asociada que controla su expresión, activación y localización subcelular. PI3K α , PI3K β , y PI3K δ se asocian con una subunidad reguladora conocida como p85 y se activan por factores de crecimiento y citoquinas a través de un 25 mecanismo de quinasa dependiente de tirosina (Jiménez, et al., J Biol Chem., 2002, 277 (44):41556-62), mientras que PI3K γ se asocia con dos subunidades reguladoras (p101 y p84) y su activación se acciona por la activación de receptores acoplados a la proteína G (Brock, et al., J Cell Biol, 2003, 160 (1):89-99). PI3K α y PI3K β se expresan de forma ubicua. Por el contrario, PI3K γ y PI3K δ son predominantemente expresados en los leucocitos (Vanhaesebroeck, et al., Trends Biochem Sci, 2005, 30 (4): 194-204).

30 La distribución tisular diferencial de los isoformas PI3K comprende sus distintas funciones biológicas. La ablación genética de cualquiera de PI3K α o PI3K β resulta en la letalidad embrionaria, lo que indica que PI3K α y PI3K β tienen funciones esenciales y no redundantes, por lo menos durante el desarrollo (Vanhaesebroeck, et al., 2005). En contraste, los ratones que carecen de PI3K γ y PI3K δ son viables, fértiles y tienen un período de vida normal, aunque muestran un sistema inmunitario alterado. La deficiencia de PI3K γ conduce a problemas de reclutamiento de macrófagos y neutrófilos a sitios de inflamación, así como la activación alterada de células T (Sasaki, et al., Science, 2000, 287 (5455):1040-6). Ratones mutantes PI3K δ tienen defectos específicos en la señalización de las células B que llevan al desarrollo deteriorado de células B y las respuestas de anticuerpos reducidos después de la estimulación de antígeno (Clayton, et al., J Exp Med 2002, 196 (6): 753-63; Jou, Et al., Mol Cell Biol., 2002, 22 (24):8580-91, Okkenhaug et al., Science, 2002, 297 (5583):1031-4).

40 45 50 Los fenotipos de ratones mutantes PI3K γ y PI3K δ sugieren que estas enzimas pueden desempeñar un papel en la inflamación y otras enfermedades de base inmunológica y esto se confirma en modelos preclínicos. Ratones mutantes PI3K γ están protegidos en gran parte de la enfermedad en modelos de ratón de la artritis reumatoide (AR) y el asma (AMPcamientos, y otros, Nat Med 2005, 11 (9): 936-43; Thomas, y otros, Eur J Immunol., 2005, 35 (4):1283-91). Además, se demostró que el tratamiento de ratones de tipo salvaje con un inhibidor selectivo de PI3K γ reduce la glomerulonefritis y prolonga la supervivencia en el modelo MRL-lpr de la nefritis de lupus sistémico (LES) y suprime la inflamación de las articulaciones y daños en los modelos de la AR (Barber et al., Nat Med. 2005, 11 (9):933-5, Camps, et al., 2005). Del mismo modo, tanto Ratones mutantes PI3K δ y ratones de tipo salvaje tratados con un inhibidor selectivo de PI3K δ se ha demostrado que han atenuado la inflamación alérgica de las vías respiratorias y la hiperreactividad en un modelo murino de asma (Ali et al., Nature. 2004, 431 (7011):1007-1011; Lee, et al., FASEB J. 2006, 20 (3):455-65) y tiene enfermedad atenuada en un modelo de RA (Randis, et al., Eur. J. Immunol., 2008, 38 (5):1215-24).

55 60 65 Además de su papel potencial en las enfermedades inflamatorias, las cuatro isoformas de PI3K de clase I pueden jugar un papel en el cáncer. El gen que codifica p110 α está mutado con frecuencia en cánceres comunes, como el de mama, próstata, colon y endometrio (Samuels, et al., Science, 2004, 304 (5670):554; Samuels, et al., Curr Opin Oncol²006, 18 (1):77-82). El ochenta por ciento de estas mutaciones están representadas por una de tres sustituciones de aminoácidos en los dominios helicoidales o quinasa de la enzima y conducen a una regulación positiva significativa de la actividad de quinasa que resulta en transformación oncogénica en cultivo celular y en modelos animales (Kang et al. Proc Natl Acad Sci EE.UU. de 2005, 102 (3): 802-7; Bader, y otros, Proc Natl Acad Sci EE.UU. de 2006, 103 (5):1475-9). No se han identificado mutaciones de este tipo en las otras isoformas PI3K aunque hay evidencia de que pueden contribuir al desarrollo y progresión de las neoplasias malignas. La sobreexpresión consistente de PI3K δ se observa en la leucemia mieloblástica aguda (Sujobert, et al., Blood, 2005, 106(3):1063-6) e inhibidores de PI3K δ pueden impedir el crecimiento de células leucémicas (Billottet, et al., Oncogene, 2006, 25 (50):6648-59). La expresión elevada de PI3K γ se ve en leucemia de mieloide crónica (Hickey,

et al., J Biol Chem 2006, 281 (5): 2441-50). Las alteraciones en la expresión de PI3K β , PI3K γ y PI3K δ también se han observado en los cánceres de cerebro, colon y vejiga (Benistant, et al., Oncogene, 2000, 19 (44):5083-90; Mizoguchi, et al., Brain Pathol de 2004, 14 (4): 372-7; Knobbe, et al., Neuropathol Appl Neurobiol de 2005, 31 (5):486-90). Además, se ha demostrado que estas isoformas son oncogénicas en cultivo celular (Kang, et al., 2006).

Así, los agentes nuevos o mejorados que inhiben quinasas, tales como PI3K están continuamente necesarios para el desarrollo de nuevos y más eficaces productos farmacéuticos que tienen como objetivo el aumento o la supresión de las vías inmunológicas e inflamatorias (tales como agentes inmunosupresores para trasplantes de órganos), así como agentes para la prevención y tratamiento de enfermedades autoinmunes (por ejemplo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, asma, diabetes de tipo I, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, trastornos de tiroides autoinmunes, enfermedad de Alzheimer, nefritis), enfermedades que implican una respuesta inflamatoria hiperactiva (*por ejemplo*, eczema), alergias, enfermedades pulmonares, cáncer (*por ejemplo*, de próstata, de mama, leucemia, mieloma múltiple), y algunas reacciones inmunes (por ejemplo, erupción cutánea o dermatitis de contacto o diarrea) causadas por otros agentes terapéuticos. Los compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente memoria están dirigidos hacia estas necesidades y otras.

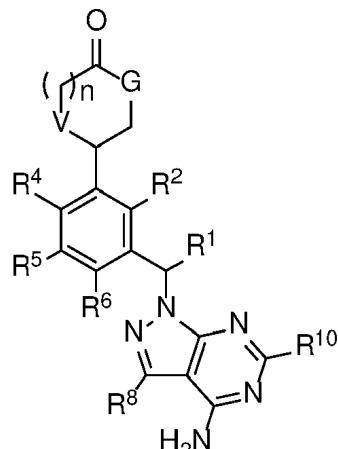
Los compuestos que son pirimidinas y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se describen en la WO 2007/042806 A1.

S.J. Shuttleworth et al. resumen los avances logrados hasta 2011, principalmente en el descubrimiento y caracterización de inhibidores de subtipo de clase I y clase dual I/IV, junto con los avances que se han hecho en la investigación translacional y clínica, especialmente en el cáncer en "Progress in the Preclinical Discovery and Clinical Development of Class I and Dual Class I-IV Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K) Inhibitors", Current Medicinal Chemistry, vol. 18, Nº 18, 1 de junio de 2011, páginas 2686-2714 .

Los compuestos heterocíclicos para su uso como inhibidores de quinasas y en otras aplicaciones y composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con la actividad de la quinasa PI3 se divulan en la WO 2010/036380 A1 .

30 SUMARIO

La presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad, en donde la composición comprende un compuesto de Fórmula VIIa:



VIIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

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

G es NH, n es 0 y V es CH2; o

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

R¹ es alquilo C₁₋₃;

R² es halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde dichos fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, y haloalcoxi C₁₋₄;

R⁴ es H, halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, o haloalcoxi C₁₋₄;

R⁵ es halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, o ciclopropilo;

R⁶ es H, halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, o haloalcoxi C₁₋₄;
 R⁸ es H, halo, -OH, -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, Cy², -(alquileno C₁₋₃)Cy², OR^{a2}, SR^{a2}, C(=O)R^{b2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}, C(=O)OR^{a2}, OC(=O)R^{b2}, OC(=O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=O)R^{b2}, NR^{c2}C(=O)OR^{b2}, NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^e)R^{b2}, C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(=O)R^{b2}, NR^{c2}S(=O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(=O)R^{b2}, S(=O)₂R^{b2}, o S(=O)₂NR^{c2}R^{d2}; en donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, o 4 grupos R¹¹ independientemente seleccionados;
 R¹⁰ es H o alquilo C₁₋₄;
 5 cada R^e se selecciona independientemente de H, CN, OH, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;
 cada Cy² se selecciona independientemente de cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, o heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R¹¹ independientemente seleccionados;
 10 cada R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, y R^{d2} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R¹¹ independientemente seleccionados;
 15 o R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con -OH o alquilo C₁₋₃; y
 20 cada R¹¹ se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, haloalquilo C₁₋₃, ciano-alquilo C₁₋₃, HO-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, amino, alquilamino C₁₋₃, di(alquilo C₁₋₃)amino, tio, alquilitio C₁₋₃, alquilsulfonilo C₁₋₃, alquilsulfonilo C₁₋₃, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₃, di(alquilo C₁₋₃)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₃, alcoxcarbonilo C₁₋₄, alquilcarbonilamino C₁₋₃, alquilsulfonilamino C₁₋₃, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)aminosulfonilo, aminocarbonilamino, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)aminosulfonilamino; y
 25 por lo menos un agente farmacéutico seleccionado del grupo que consiste de agentes quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, agentes citostáticos, anticuerpos terapéuticos, inhibidores de la quinasa Bcr-Abl, inhibidores de la quinasa Flt-3, inhibidores de la quinasa EGFR, inhibidores de la quinasa HER2, inhibidores de la quinasa c-MET, inhibidores de la quinasa VEGFR, inhibidores de la quinasa PDGFR, inhibidores de la quinasa cKit, inhibidores de la quinasa IGF-1R, inhibidores de la quinasa RAF, inhibidores de la quinasa FAK, inhibidores de la quinasa mTOR, inhibidores de la quinasa PIM, e inhibidores de la quinasa AKT.
 30

35 También se divultan métodos para modular la actividad de una quinasa PI3K, que comprenden poner en contacto la quinasa con un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 También se divultan métodos para tratar una enfermedad en un paciente, en donde dicha enfermedad está asociada con una expresión o actividad anormal de una quinasa PI3K, que comprenden administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 También se divultan métodos para tratar una enfermedad de base inmunitaria en un paciente, que comprenden administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 También se divultan métodos para tratar un cáncer en un paciente, que comprenden administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA

60 La presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad, en donde la composición comprende un compuesto de Fórmula VIIa:

5

10

15

20

25

30

35

40

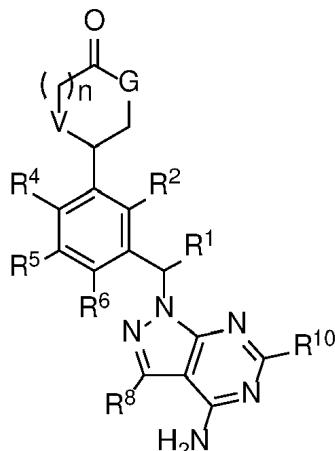
45

50

55

60

65



VIIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

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

G es NH, n es 0 y V es CH₂; o

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

R¹ es alquilo C₁₋₃;

R² es halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde dicho fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, y haloalcoxi C₁₋₄;

R⁴ es H, halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, o haloalcoxi C₁₋₄;

R⁵ es halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, o ciclopropilo;

R⁶ es H, halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, o haloalcoxi C₁₋₄;

R⁸ es H, halo, -OH, -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, Cy², -(alquileno C₁₋₃)-Cy², OR^{a2}, SR^{a2}, C(=O)R^{b2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}, C(=O)OR^{a2}, OC(=O)R^{b2}, OC(=O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}PR^{d2}, NR^{c2}C(=O)R^{b2}, NR^{c2}C(=O)OR^{b2}, NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^e)R^{b2}, C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(=O)R^{b2}, NR^{c2}S(=O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(=O)R^{b2}, S(=O)₂R^{b2}, o S(=O)₂NR^{c2}R^{d2}; en donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, o 4 grupos R¹¹ independientemente seleccionados;

R¹⁰ es H o alquilo C₁₋₄;

cada R^e se selecciona independientemente de H, CN, OH, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

cada Cy² se selecciona independientemente de cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, o heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R¹¹ independientemente seleccionados;

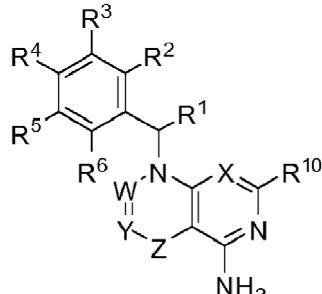
cada R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, y R^{d2} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos R¹¹ independientemente seleccionados;

o R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con -OH o alquilo C₁₋₃; y

cada R¹¹ se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, haloalquilo C₁₋₃, ciano-alquilo C₁₋₃, HO-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, amino, alquilamino C₁₋₃, di(alquilo C₁₋₃)amino, tio, alquilitio C₁₋₃, alquilsulfonilo C₁₋₃, alquilsulfonilo C₁₋₃, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₃, di(alquilo C₁₋₃)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₃, alcoxcarbonilo C₁₋₄, alquilcarbonilamino C₁₋₃, alquilsulfonilamino C₁₋₃, aminosulfonilo, alquilmaminosulfonilo C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)aminosulfonilo, aminosulfonilo, aminosulfonilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilmaminocarbonilamino C₁₋₃ y di(alquilo C₁₋₃)aminocarbonilamino; y

por lo menos un agente farmacéutico seleccionado del grupo que consiste de agentes quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, agentes citostáticos, anticuerpos terapéuticos, inhibidores de la quinasa Bcr-Abl, inhibidores de la quinasa Flt-3, inhibidores de la quinasa EGFR, inhibidores de la quinasa HER2, inhibidores de la quinasa c-MET, inhibidores de la quinasa VEGFR, inhibidores de la quinasa PDGFR, inhibidores de la quinasa cKit, inhibidores de la quinasa IGF-1R, inhibidores de la quinasa RAF, inhibidores de la quinasa FAK, inhibidores de la quinasa mTOR, inhibidores de la quinasa PIM, e inhibidores de la quinasa AKT.

También se divulga un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X es CR⁹ o N;

W es CR⁷ o N;

Y es CR⁸, CR^{8a}, o N;

Z es un enlace o C(=O);

siempre que -W=yz sea -CR⁷=CR⁸, -N=CR⁸-, -CR⁷=CR^{8a}-C(=O)-, -N=CR^{8a}-C(=O)-, o -CR⁷=NC(=O)-;

R¹ es alquilo C₁₋₃;

R² es halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros; en el que dicho fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4

sustituyentes seleccionados independientemente de halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, y haloalcoxi C₁₋₄;

R³ es Cy, -(alquileno C₁₋₃) -CY, halo, CN, NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^a, SR^a, C(=O)R^b, C(=O)NR^cR^d, C(=OR^a)OC(=O)R^b, OC(=O)NR^cR^d, NR^cC(=O)R^b, NR^cC(=O)OR^b, NR^cC(=O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(=O)₂R^b, NR^cS(=O)₂NR^cR^d, S(=O)₂R^b, o S(=O)₂NR^cR^d; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, y alquinilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido

por 1, 2, 3, o 4 grupos R^{3a} seleccionados independientemente;

R⁴ es H, halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, o haloalcoxi C₁₋₄;

R⁵ es halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, o ciclopropilo;

R⁶ es H, halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, o haloalcoxi C₁₋₄;

R⁷ es H o alquilo C₁₋₄;

R⁷ es H, halo, -OH, -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, Cy², -(alquileno C₁₋₃)-Cy², OR^{a2}, SR^{a2}, C(=O)R^{b2}, C(=O)NR^{c2}R^{d2}, C(=O)OR^{a2}, OC(=O)R^{b2}, OC(=O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=O)OR^{b2}, NR^{c2}C(=O)NR^{b2}, NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^e)R^{b2}, C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(=O)R^{b2}, NR^{c2}S(=O)NR^{c2}R^{d2}, S(=O)R^{b2}, o S(=O)₂NR^{c2}R^{d2}, donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 grupos independientemente seleccionado R¹¹;

R^{8a} es H, halo, -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, Cy², -(alquileno C₁₋₃)-Cy², C(=O)R^{b2}, C(=O)NR^{c2}R^{d2}, C(=O)OR^{a2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=O)R^{b2}, NR^{c2}C(=O)OR^{b2}, NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(=O)R^{b2}, NR^{c2}S(=O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(=O)R^{b2}, o S(=O)₂NR^{c2}R^{d2}; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 grupos R¹¹ independientemente seleccionados;

R⁷ es H, halógeno, OH, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, o haloalcoxi C₁₋₄;

R¹⁰ es H o alquilo C₁₋₄; cada R^a, R^b, R^c y R^d se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, y Cy; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, y alquinilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 grupos R^{3b} seleccionados independientemente;

o R^c y R^d junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo de heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros, que está opcionalmente sustituido por -OH o alquilo C₁₋₃; cada R_a se selecciona independientemente de H, CN, OH, alquilo C₁₋₄, y alcoxi C₁₋₄;

cada Cy se selecciona independientemente entre cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, naftilo, y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 grupos R^{3b} seleccionados independientemente; cada R^{3a} se selecciona independientemente de halo, CN, NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^{a1}, SR^{a1}, C(=O)R^{b1}, C(=O)NR^{c1}R^{d1}, C(=O)OR^{a1}, OC(=O)R^{b1}, OC(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)R^{b1}, NR^{c1}C(=O)OR^{b1}, NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^e)R^{b1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(=O)R^{b1}, NR^{c1}S(=O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(=O)₂R^{b1}, y S(=O)₂NR^{c1}R^{d1}; en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 grupos R¹¹ independientemente seleccionados;

cada R^{3b} se selecciona independientemente de Cy¹, -(alquileno C₁₋₃)-cy¹, halo, CN, NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo

5 C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquinilo C₁₋₆, OR^{a1}, SR^{a1}, C(=O)R^{b1}, C(=O)NR^{c1}R^{d1}, C(=O)OR^{a1}, OC(=O)R^{b1}, OC(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)R^{b1}, NR^{c1}C(=O)OR^{b1}, NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^e)R^{b1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(=O)R^{b1}, NR^{c1}S(=O)NR^{c1}R^{d1}, S(=O)R^{b1}, y S(=O)₂NR^{c1}R^{d1}; en el que dicho alquinilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 grupos R¹¹ independientemente seleccionados;

10 cada Cy¹ se selecciona independientemente entre cicloalquinilo C₃₋₇, heterocicloalquinilo de 4 a 7, fenilo, y heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 grupos R¹¹ independientemente seleccionados;

15 cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, y R^{d1} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquinilo C₃₋₇, heterocicloalquinilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que dichos alquinilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquinilo C₃₋₇, heterocicloalquinilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos R¹¹ independientemente seleccionados;

20 o R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo de heterocicloalquinilo de 4, 5, 6, o 7 miembros, que está opcionalmente sustituido por -OH o alquilo C₁₋₃;

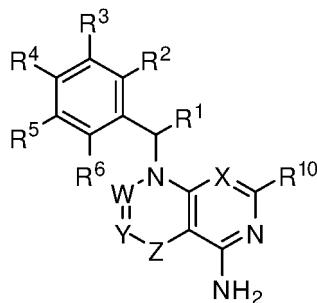
25 cada Cy² se selecciona independientemente entre cicloalquinilo C₃₋₇, heterocicloalquinilo de 4 a 7, fenilo, y heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 grupos R¹¹ independientemente seleccionados;

30 cada R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, y R^{d2} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquinilo C₃₋₇, heterocicloalquinilo de 4 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que dichos alquinilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquinilo C₃₋₇, heterocicloalquinilo de 4-7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos R¹¹ seleccionados independientemente;

35 o R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo de heterocicloalquinilo de 4, 5, 6, o 7 miembros, que está opcionalmente sustituido por -OH o alquilo C₁₋₃;

40 cada R¹¹ se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, haloalquilo C₁₋₃, ciano-C₁₋₃alquilo, alquilo HO-C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, cicloalquinilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, amino, alquilamino C₁₋₃, di(alquilo C₁₋₃)amino, tio, alquiltio C₁₋₃, alquilsulfinilo C₁₋₃, alquilsulfonilo C₁₋₃, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₃, di(alquilo C₁₋₃)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₃, aloxicarbonilo C₁₋₃, alquilcarbonilamino C₁₋₃, alquilsulfonilamino C₁₋₃, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₃, di(alquilo C₁₋₃)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfoniloamino C₁₋₃, di(alquilo C₁₋₃)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₃, y di(alquilo C₁₋₃)aminocarbonilamino.

45 También se divulga un compuesto de Fórmula I:



50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

55 X es CR⁹ o N;
W es CR⁷ o N;
Y es CR⁸, CR^{8a}, o N;
Z es un enlace o C(=O);
siempre que -W=Y-Z- sea -CR⁷=CR⁸, -N=CR⁸-, -CR⁷=CR^{8a}-(=O)-, -N=CR^{8a}-C(=O)-, o -CR⁷=NC(=O)-;
R¹ es alquilo C₁₋₃;

60 R² es halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde dicho fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, y haloalcoxi C₁₋₄;

65 R³ es Cy, -(alquieno C₁₋₃)-Cy, halo, CN, NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^a, SR^a, C(=O)R^b, C(=O)NR^cR^d, C(=O)OR^a, OC(=O)R^b, OC(=O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(=O)R^b, NR^cC(=O)OR^b, NR^cC(=O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(=O)R^b, NR^cS(=O)₂R^d, S(=O)R^b, o S(=O)₂NR^cR^d; en donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, y alquinilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, o 4 grupos R^{3a} independientemente seleccionados;

R⁴ es H, halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, o haloalcoxi C₁₋₄;
 R⁵ es halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, o ciclopropilo;
 R₆ es H, halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, o haloalcoxi C₁₋₄;

R⁷ es H o alquilo C₁₋₄;

5 R⁷ es H, halo, -OH, -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, Cy², -(alquileno C₁₋₃)-Cy², OR^{a2}, SR^{a2}, C(=O)R^{b2}, C(=O)NR^{c2}R^{d2}, C(=O)OR^{a2}, OC(=O)R^{b2}, OC(=O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=O)R^{b2}, NR^{c2}C(=O)OR^{b2}, NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^e)R^{b2}, C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(=O)R^{b2}, NR^{c2}S(=O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(=O)R^{b2}, S(=O)₂R^{b2}, o S(=O)₂NR^{c2}R^{d2}; en donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, o 4 grupos R¹¹ independientemente seleccionados;

10 R^{8a} es H, halo, -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, Cy², -(alquileno C₁₋₃)-Cy², C(=O)R^{b2}, C(=O)NR^{c2}R^{d2}, C(=O)OR^{a2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=O)R^{b2}, NR^{c2}C(=O)OR^{b2}, NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(=O)R^{b2}, NR^{c2}S(=O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(=O)R^{b2}, S(=O)₂R^{b2}, o S(=O)₂NR^{c2}R^{d2}; en donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, o 4 grupos R¹¹ independientemente seleccionados;

15 R⁹ es H, halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, o haloalcoxi C₁₋₄;

R¹⁰ es H o alquilo C₁₋₄;

cada R^a, R^b, R^c y R^d se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, y Cy; en donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, y alquinilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 grupos R^{3b} independientemente seleccionados;

20 o R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo de heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros, que está opcionalmente sustituido por -OH o alquilo C₁₋₃;

cada R^e se selecciona independientemente de H, CN, OH, alquilo C₁₋₄, y alcoxi C₁₋₄;

25 cada Cy se selecciona independientemente de cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, fenilo, naftilo, y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 grupos R^{3b} independientemente seleccionados;

cada R^{3a} se selecciona independientemente de halo, CN, NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^{a1}, SR^{a1}, C(=O)R^{b1}, C(=O)NR^{c1}R^{a1}, C(=O)OR^{a1}, OC(=O)R^{b1}, OC(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, 30 NR^{c1}C(=O)R^{b1}, NR^{c1}C(=O)OR^{b1}, NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^e)R^{b1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(=O)R^{b1}, NR^{c1}S(=O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(=O)R^{b1}, y S(=O)₂NR^{c1}R^{d1}; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 grupos R¹¹ independientemente seleccionados;

cada R^{3b} se selecciona independientemente de Cy¹, -(alquileno C₁₋₃)-Cy¹, halo, CN, NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^{a1}, SR^{a1}, C(=O)R^{b1}, C(=O)NR^{c1}R^{d1}, C(=O)OR^{a1}, OC(=O)R^{b1}, 35 OC(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)R^{b1}, NR^{c1}C(=O)OR^{b1}, NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^e)R^{b1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(=O)R^{b1}, NR^{c1}S(=O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(=O)R^{b1}, S(=O)₂R^{b1}, y S(=O)₂NR^{c1}R^{d1}; en donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 grupos R¹¹ independientemente seleccionados;

40 cada Cy¹ se selecciona independientemente de cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo, y heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R¹¹ independientemente seleccionados;

cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, y R^{d1} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 de 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos R¹¹ independientemente seleccionados;

45 o R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros, que está opcionalmente sustituido por -OH o alquilo C₁₋₃;

cada Cy² se selecciona independientemente de cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, o heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R¹¹ independientemente seleccionados;

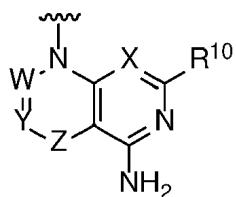
50 cada R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, y R^{d2} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos R¹¹ independientemente seleccionados;

55 o R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con -OH o alquilo C₁₋₃; y

cada R¹¹ se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, haloalquilo C₁₋₃, ciano-alquilo C₁₋₃, HO-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, amino, alquilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)amino, tio, alquilitio C₁₋₃, alquilsulfonilo C₁₋₃, alquilsulfonilo C₁₋₃, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₃, alcoxcarbonilo C₁₋₄, alquilcarbonilamino C₁₋₃, alquilsulfonilamino C₁₋₃, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfoniloamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₃, y di(alquil C₁₋₃)aminocarbonilamino.

En algunas realizaciones: la

5



10

fracción es

15



20

En algunas realizaciones, R¹ es metilo.

25 En algunas realizaciones, R² es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃, o fenilo; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo.

En algunas realizaciones, R⁴ es halo, CN o alquilo C₁₋₄.

30

En algunas realizaciones, R⁴ es F, Cl, CN, o metilo.

En algunas realizaciones, R⁴ es F.

35

En algunas realizaciones, R⁴ es Cl.

En algunas realizaciones, R⁴ es CN.

En algunas realizaciones, R⁴ es metilo

40

En algunas realizaciones, R⁵ es halo o CN.

En algunas realizaciones, R⁵ es Cl.

En algunas realizaciones, R⁶ es H.

45

En algunas realizaciones, R⁸ es H, halo, CN, alquilo C₁₋₆, o Cy²; en donde Cy² se selecciona de cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R¹¹ independientemente seleccionados.

50

En algunas realizaciones, R⁸ es H, halo, CN, alquilo C₁₋₆, o Cy²; en donde Cy² se selecciona de cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 R¹¹ seleccionado de OH, CN, halo, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, HO-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, amino, alquilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)amino, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₃ y di(alquil C₁₋₃)carbamilo.

55

En algunas realizaciones, R⁸ es H, halo, CN, metilo, o Cy²; en donde Cy² se selecciona de ciclopropilo, fenilo, un anillo de pirazol, un anillo de piridina, o un anillo de pirimidina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 R¹¹ seleccionado de OH, CN, fluoro, metilo, 2-hidroxietilo, dimetilcarbamilo, amino, metilcarbamilo y dimetilcarbamilo.

60

En algunas realizaciones, R⁸ es H, metilo, F, Cl, o I.

En algunas realizaciones, R⁸ es metilo.

65

En algunas realizaciones, R⁸ es H.

- En algunas realizaciones, R⁸ es F.
- 5 En algunas realizaciones, R⁸ es Cl.
- 10 En algunas realizaciones, cada R¹¹ es independientemente OH, CN, halo, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, HO-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, amino, alquilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)amino, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₃ o di(alquil C₁₋₃)carbamilo.
- 15 En algunas realizaciones, R¹⁰ es H.
- En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de:
- 15 1-{1-[5-cloro-3-(1-isopropilazetidin-3-il)-2-metoxi-4-metilfenil]etil}-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 20 1-{1-[3-(1-Acetilazetidin-3-il)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenil]etil}-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 25 1-{1-[5-Cloro-2-metoxi-4-metil-3-(1-propionilazetidin-3-il)fenil]etil}-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 30 1-(1-{5-Cloro-3-[1-(ciclopropilmetil)azetidin-3-il]-2-metoxi-4-metilfenil}etil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 35 1-{-4-metil-3-5-cloro-2-metoxi(1-metilazetidin-3-il)fenil]etil}-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 40 1-{1-[5-cloro-3-(1-etilazetidin-3-il)-2-metoxi-4-metilfenil]etil}-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 45 1-{1-[5-cloro-3-(1-isobutilazetidin-3-il)-2-metoxi-4-metilfenil]etil}-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 50 1-{1-[3-(1-sec-butilazetidin-3-il)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenil]etil}-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 55 1-(1-{5-Cloro-2-metoxi-3-[1-(2-metoxietil)azetidin-3-il]-4-metilfenil}etil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 60 3-{3-[1-(4-Amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil}-N-metilazetidina-1-carboxamida;
- 65 5-{3-[1-(4-Amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil}-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
- 70 5-{3-[1-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)etil]-5-cloro-2-metoxi-6-metil-fenil}-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
- 75 1-{1-[5-cloro-4-fluoro-3-(1-isopropilazetidin-3-il)-2-metoxifenil]etil}-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 80 5-{3-[1-(4-Amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenil}-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
- 85 5-{3-[1-(4-Amino-3-iodo-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenil}-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
- 90 4-{3-[1-(4-Amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil}-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
- 95 4-{3-[1-(4-Amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil}-N-(2-hidroxietil)piridin-2-carboxamida;
- 100 4-{3-[1-(4-Amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil}-N-(2-hidroxietil)-N-metilpiridin-2-carboxamida;
- 105 2-(4-{3-(1-(4-Amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil}-1*H*-pirazol-1-il)etanol;
- 110 3'-[1-(4-Amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5'-cloro-3-fluoro-2'-metoxi-N,N,6'-trimetilbifenil-4-carboxamida;
- 115 3'-(4-Amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5'-cloro-3-fluoro-2'-metoxi-N,6'-dimetilbifenil-4-carboxamida;
- 120 5-(3-(1-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil)-N-(2-hidroxietil)picolinamida;
- 125 4-{3-[1-(4-Amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil}-N-(2-hidroxietil)-N-metilpiridin-2-carboxamida;
- 130 5-{3-[1-(4-Amino-5-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(5*H*)-il)etil]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil}-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
- 135 4-Amino-8-(1-[5-cloro-2-metoxi-4-metil-3-[5-(metsulfonil)piridin-3-il]fenil]etil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8*H*)-ona;
- 140 5-{3-[1-(4-Amino-5-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(5*H*)-il)etil]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil}nicotinonitrilo;
- 145 4-Amino-8-[1-(5-cloro-2-metoxi-4-metil-3-piridin-3-il-fenil)etil]pirido[2,3-d]pirimidin-5(8*H*)-ona;
- 150 4-Amino-8-[1-(5-cloro-2-metoxi-4-metil-3-pirimidin-5-il-fenil)etil]pirido[2,3-d]pirimidin-5(8*H*)-ona;
- 155 3'-[1-(4-Amino-5-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(5*H*)-il)etil]-5'-cloro-2'-metoxi-N,N,6'-trimetilbifenil-3-carboxamida;
- 160 4-Amino-8-{1-[5-cloro-3-(5-fluoropiridin-3-il)-2-metoxi-4-metilfenil]etil}pirido[2,3-d]pirimidin-5(8*H*)-ona;
- 165 3'-[1-(4-Amino-5-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(5*H*)-il)etil]-5'-cloro-2'-metoxi-N,N,6'-trimetilbifenil-3-sulfonamida;
- 170 5-{3-[1-(4-amino-5-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(5*H*)-il)etil]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil}-N-metilpiridin-2-carboxamida;
- 175 4-Amino-8-{1-[5-cloro-3-(1-isopropilazetidin-3-il)-2-metoxi-4-metilfenil]etil}pirido[2,3-d]pirimidin-5(8*H*)-ona;

4-Amino-8-{1-[5-cloro-2-etoxi-3-(1-isopropilazetidin-3-il)-4-metilfenil]ethyl}pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona;
 5-{3-[1-(4-Amino-5-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(5H)-il)ethyl]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenil}-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
 6-[1-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ethyl]-4-cloro-N-etyl-3',5'-difluoro-3-metilbifenil-2-carboxamida;
 4-{3-[1-(4-amino-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ethyl]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil}-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
 4-{3-[1-(4-amino-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ethyl]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil}-N-(2-hidroxietil)piridin-2-carboxamida;
 4-{3-[1-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ethyl]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil}-N-(2-hidroxietil)-N-metilpiridin-2-carboxamida;
 5-{3-[1-(4-Amino-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ethyl]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil}-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
 5-{3-[1-(4-amino-5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ethyl]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil}-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
 15 4-[1-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ethyl]-6-cloro-3-etoxi-2-[5-(metilsulfonil)piridina-3-il]benzonitrilo;
 5-(3-(1-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ethyl)-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenil)-N,N-dimetilpicolinamida;
 20 5-{3-[1-(4-amino-5-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(5H)-il)ethyl]-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenil}-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
 4-(1-(4-amino-5-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(5H)-il)ethyl)-6-cloro-3-etoxi-2-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)benzonitrilo;
 5-(3-{1-[4-amino-3-(3-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]ethyl}-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenil)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
 25 5-(3-{1-[4-amino-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]ethyl}-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenil)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
 5-(3-{1-[4-amino-3-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]ethyl}-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenil)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
 30 5-(3-{1-[4-amino-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]ethyl}-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenil)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
 5-[3-(1-(4-amino-3-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]ethyl)-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenil]-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
 35 5-{3-[1-(4-amino-3-ciclopropil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ethyl]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenil}-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
 5-{3-[1-(4-amino-3-ciano-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ethyl]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenil}-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
 40 5-(3-{1-[4-amino-3-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]ethyl}-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenil)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
 5-{4-amino-1-[1-(5-cloro-3-{6-[(dimetilamino)carbonil]piridin-3-il}-2-etoxi-4-metilfenil)ethyl]-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
 45 5-(3-{1-[4-amino-3-(5-cianopiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]ethyl}-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenil)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
 5-(3-{1-[4-amino-3-(2-aminopirimidin-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]ethyl}-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenil)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
 50 5-[3-{1-(4-amino-3-{6-[(metilamino)carbonil]piridin-3-il}-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ethyl]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenil]-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
 5-{3-[1-(4-amino-3-piridin-4-il-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ethyl]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenil}-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
 5-{3-[1-(4-amino-3-piridin-3-il-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ethyl]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenil}-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
 55 5-{3-[1-(4-amino-3-{5-[(dimetilamino)carbonil]piridin-3-il}-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ethyl]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenil}-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
 1-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metil-3-(1-oxetan-3-ilazetidin-3-il)fenil]ethyl}-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metil-3-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)azetidin-3-il]fenil}ethyl}-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 5-{3-[1-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ethyl]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil}-N,N-dimetilnicotinamida;
 5-{3-[1-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ethyl]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil}-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;

60 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.

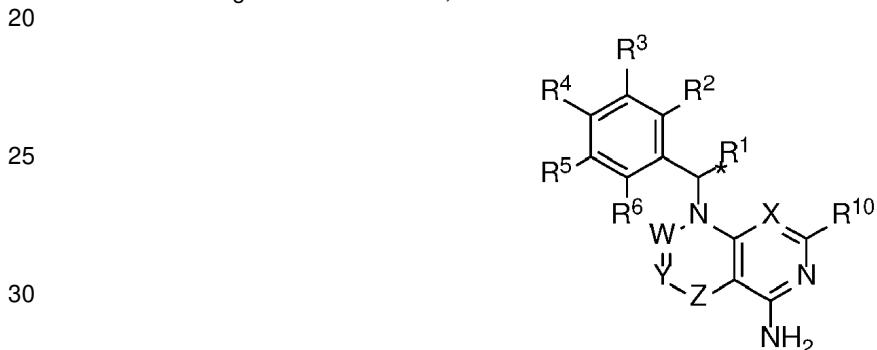
En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de:

65 4-(1-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ethyl)-6-cloro-2-(1-(2-hidroxipropil)azetidin-3-il)-3-

metoxibenzonitrilo;
 5 4-((S)-1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-cloro-2-(1-((S)-2-hidroxipropil)azetidin-3-il)-3-
 metoxibenzonitrilo;
 4-((R)-1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-cloro-2-(1-((S)-2-hidroxipropil)azetidin-3-il)-3-
 metoxibenzonitrilo;
 10 4-((S)-1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-cloro-2-(1-((R)-2-hidroxipropil)azetidin-3-il)-3-
 metoxibenzonitrilo;
 15 4-((R)-1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-cloro-2-(1-((R)-2-hidroxipropil)azetidin-3-il)-3-
 metoxibenzonitrilo;
 4-(1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-cloro-2-(1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il)-3-
 metoxibenzonitrilo;
 (S)-4-(1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-cloro-2-(1-(2-hidroxietilo))azetidin-3-il)-3-
 metoxibenzonitrilo;
 (R)-4-(1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-cloro-2-(1-(2-hidroxietilo))azetidin-3-il)-3-
 metoxibenzonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.

En algunas realizaciones, el carbono estrellado en la Fórmula I:

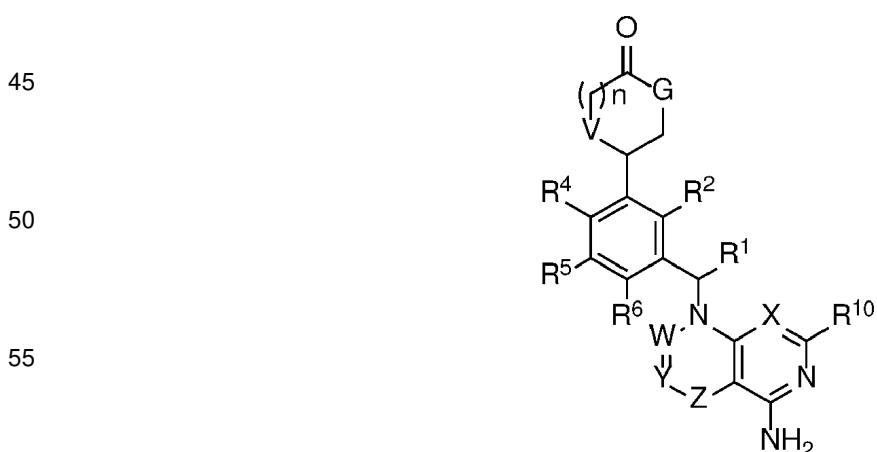


I

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

Se aprecia además que ciertas características de la invención, que, para mayor claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización.

40 La presente solicitud proporciona además un compuesto de Fórmula VII:



VII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

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

G es NH, n es 0 y V es O o CH₂; o
 G es O, n es 0 y V es NH;
 X es CR⁹ o N;
 W es CR⁷ o N;
 Y es CR⁸, CR^{8a} o N;
 Z es un enlace o C(=O);
 siempre que -W=Y-Z- sea -CR⁷=CR⁸, -N=CR⁸⁻, -CR⁷=CR^{8a}-C(=O)-, -N=CR^{8a}-C(=O)-, o -CR⁷=N-C(=O)-;

5 R¹ es alquilo C₁₋₃;

R² es halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde dichos fenilos y heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, o 4 substituyentes seleccionados independientemente de halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, y haloalcoxi C₁₋₄;

10 R⁴ es H, halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, o haloalcoxi C₁₋₄;

R⁵ es halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, o ciclopropilo;

15 R⁶ es H, halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, o haloalcoxi C₁₋₄;

R⁷ es H o alquilo C₁₋₄;

R⁸ es H, halo, -OH, -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, Cy², -(alquileno C₁₋₃)Cy², OR^{a2}, SR^{a2}, C(=O)R^{b2}, C(=O)NR^{c2}R^{d2}, C(=O)OR^{a2}, OC(=O)R^{b2}, OC(=O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=O)R^{b2}, NR^{c2}C(=O)OR^{b2}, NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^e)R^{b2}, C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(=O)R^{b2}, NR^{c2}S(=O)NR^{c2}R^{d2}, S(=O)R^{b2}, S(=O)₂NR^{c2}R^{d2}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, o 4 grupos R¹¹ independientemente seleccionados;

20 R^{8a} es H, halo, -CN, alqueno C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, Cy², -(alquileno C₁₋₃)Cy², C(=O)R^{b2}, C(=O)NR^{c2}R^{d2}, C(=O)OR^{a2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=O)R^{b2}, NR^{c2}C(=O)OR^{b2}, NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(=O)R^{b2}, NR^{c2}S(=O)NR^{c2}R^{d2}, S(=O)R^{b2}, S(=O)₂NR^{c2}R^{d2}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos R¹¹ independientemente seleccionados;

25 R⁹ es H, halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, o haloalcoxi C₁₋₄;

R¹⁰ es H o alquilo C₁₋₄;

cada R^e se selecciona independientemente de H, CN, OH, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

cada Cy² se selecciona independientemente de cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, o heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R¹¹ independientemente seleccionados;

30 cada R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, y R^{d2} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos R¹¹ independientemente seleccionados;

35 o R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros que está opcionalmente sustituido con -OH o alquilo C₁₋₃; y

cada R¹¹ se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, haloalquilo C₁₋₃, ciano-alquilo C₁₋₃, HO-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, amino, C alquilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)amino, tio, alquilitio C₁₋₃, alquilsulfonilo C₁₋₃, alquilsulfonilo C₁₋₃, carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₃, alcoxycarbonilo C₁₋₄, alquilcarbonilamino C₁₋₃, alquilsulfonilamino C₁₋₃, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C₁₋₃, y di(alquil C₁₋₃)aminocarbonilamino.

45 En una realización, el compuesto de Fórmula VII no son los compuestos de los Ejemplos 310-311 y 323-325. En otra realización, el compuesto de Fórmula VII se selecciona de los compuestos de los Ejemplos 310-311 y 323-325.

50 En algunas realizaciones, R¹ es metilo.

En algunas realizaciones, R² es alcoxi C₁₋₃.

55 En algunas realizaciones, R⁴ es halo, CN o alquilo C₁₋₄.

En algunas realizaciones, R⁴ es metilo.

En algunas realizaciones, R⁵ es halo.

60 En algunas realizaciones, R⁵ es cloro o fluoro.

En algunas realizaciones, R⁶ es H.

65 En algunas realizaciones, R⁸ es alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, R⁸ es metilo.

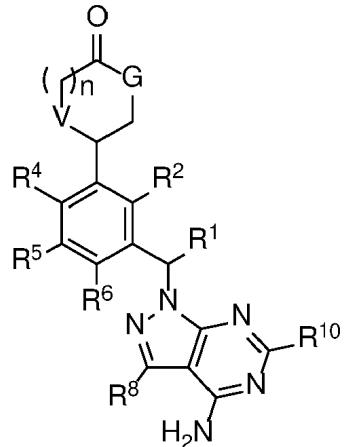
En algunas realizaciones, R¹⁰ es H.

5 En algunas realizaciones, G es NH, n es 0 y V es CH₂.

En algunas realizaciones, G es NH, n es 1 y V es O.

10 En algunas realizaciones, G es O, n es 0 y V es NH.

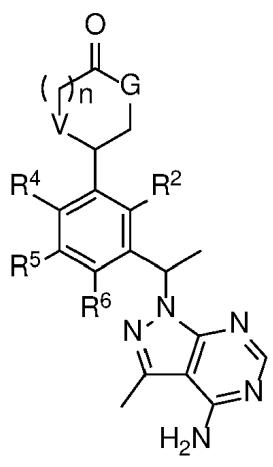
En la presente invención, el compuesto es un compuesto que tiene la Fórmula VIIa:



30 VIIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto que tiene la Fórmula VIIb:



55 VIIb

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones:

60 G es NH;

n es 0;

V es O;

R² es alcoxi C₁₋₃;

R⁴ es halo, CN, o alquilo C₁₋₄;

65 R⁵ es halo; y

R⁶ es H.

En algunas realizaciones:

- 5 G es NH;
n es 0;
V es CH₂;
R² es alcoxi C₁₋₃;
R⁴ es halo, CN, o alquilo C₁₋₄;
10 R⁵ es halo; y
R⁶ es H.

En algunas realizaciones:

- 15 G es NH;
n es 1;
V es O;
R² es alcoxi C₁₋₃;
R⁴ es halo, CN, o alquilo C₁₋₄;
20 R⁵ es halo; y
R⁶ es H.

En algunas realizaciones:

- 25 G es O;
n es 0;
V es NH;
R² es alcoxi C₁₋₃;
R⁴ es halo;
30 R⁵ es halo; y
R⁶ es H.

En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de:

- 35 4-[3-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenil]pirrolidina-2-ona;
4-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3-etoxy-2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)benzonitrilo;
6-[3-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil]morpholina-3-ona;
5-[3-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil]-1,3-oxazolidin-2-ona;
4-[3-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-etoxy-6-fluorofenil]pirrolidina-2-ona;
40 4-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3-etoxy-2-(5-oxopirrolidin-3-il)benzonitrilo;
4-[3-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-etoxy-6-fluorofenil]-1,3-oxazolidin-2-ona; y
5-[3-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-etoxy-6-fluorofenil]-1,3-oxazolidin-2-ona,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los mencionados anteriormente.

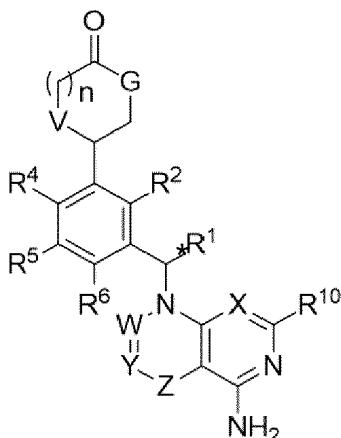
- 45 4-[3-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-etoxy-6-fluorofenil]pirrolidin-2-ona;
En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de:

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los mencionados anteriormente.

55

En algunas realizaciones, el carbono estrellado en la Fórmula VII:



VII

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

A la inversa, diversas características de la invención que son, por brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

- 25 En varios lugares de la presente memoria descriptiva, se describen sustituyentes divalentes de enlace. De forma específica, se pretende que cada sustituyente divalente incluya tanto las formas de avance y retroceso del sustituyente de enlace. Por ejemplo, -NR(CR'R")_n- incluye tanto -NR(CR'R")_n- como -(CR'R")_nNR-. Cuando la estructura claramente requiere un grupo de unión, las variables de Markush enumeradas para ese grupo se entiende que son grupos de enlace.

- 30 El término "n-miembros", donde n es un entero típicamente describe el nº de átomos que forman el anillo en un resto en el que el nº de átomos que forman el anillo es n. por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros, pirazolilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 5 miembros, piridilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros, y 1, 2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo de cicloalquilo 10 miembros.

- 35 Como se usa en este documento, la frase "opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido. Tal como se utiliza aquí, el término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno se retira y se sustituye por un sustituyente. Es de entenderse que la sustitución en un átomo dado está limitada por la valencia.

- 40 A lo largo de las definiciones, el término "C_{n-m}" indica una gama que incluye los puntos finales, en el que n y m son números enteros y indican el nº de átomos de carbono. Los ejemplos incluyen C₁₋₄, C₁₋₆, y similares.

- 45 Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo C_{n-m}", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que puede ser de cadena lineal o ramificado, que tiene átomos de carbono n a m. En algunas realizaciones, el grupo de alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono, o 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos de restos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-Butilo, terc-Butilo, isobutilo, sec-Butilo; homólogos superiores tales como 2-metilo-1-butilo, n-pentilo, 3-pentilo, n-hexilo, 1,2,2-metilpropilo tri-, y similares.

- 50 Tal como se usa en el presente documento, "C_{n-m}-alquenilo" se refiere a un grupo de alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono y que tiene átomos de carbono de n a m. En algunas realizaciones, el resto alquenilo contiene de 2 a 6, 2 a 4, o de 2 a 3 átomos de carbono. Grupos ejemplares de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-butenilo, sec-butenilo, y similares.

- 55 Tal como se usa en el presente documento, "alquinilo C_{n-m}" se refiere a un grupo de alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono y que tiene átomos de carbono n a m. Grupos ejemplares de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propin-1-il, propin-2-il, y similares. En algunas realizaciones, el resto de alquinilo contiene de 2 a 6, 2 a 4, o de 2 a 3 átomos de carbono.

- 60 Tal como se utiliza aquí, el término "alquileno", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un alquilo grupo de unión divalente. Ejemplos de grupos alquileno incluyen, pero no se limitan a, etan-1,2-dilo, propano-1,3-dilo, propano-1,2-dilo, butan-1,4-dilo, butan-1,3-dilo, butan-1,2-dilo, 2-metilo-propano-1,3-dilo, y similares.

5 Tal como se utiliza aquí, el término " C_{n-m} alcoxi", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo, en el que el grupo de alquilo tiene átomos de carbono de n a m. Grupos ejemplares de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi, y similares. En algunas realizaciones, el grupo de alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono

10 Tal como se utiliza aquí, el término " C_{n-m} alquilamino" se refiere a un grupo de fórmula -NH (alquilo), en el que el grupo de alquilo tiene de átomos de carbono n a m. En algunas realizaciones, el grupo de alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

15 Tal como se utiliza aquí, el término " C_{n-m} alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo de fórmula -C(O)O-alquilo, en el que el grupo de alquilo tiene átomos de carbono de n a m. En algunas realizaciones, el grupo de alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono

20 Tal como se utiliza aquí, el término " C_{n-m} alquilcarbonilo" se refiere a un grupo de fórmula -C(O)-alquilo, en el que el grupo de alquilo tiene de átomos de carbono n a m. En algunas realizaciones, el grupo de alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono

25 Tal como se utiliza aquí, el término " C_{n-m} alquilcarbonilamino" se refiere a un grupo de -NHC(O)-alquilo fórmula, en el que el grupo de alquilo tiene átomos de carbono de n a m. En algunas realizaciones, el grupo de alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono

30 Tal como se utiliza aquí, el término " C_{n-m} alquilsulfonilamino" se refiere a un grupo de fórmula -NHS(O)₂-alquilo, en el que el grupo de alquilo tiene átomos de carbono de n a m. En algunas realizaciones, el grupo de alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

35 Tal como se utiliza aquí, el término "aminosulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula -S(O)₂NH₂.

40 Tal como se utiliza aquí, el término " C_{n-m} alquilaminosulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula -S(O)₂NH (alquilo), en el que el grupo de alquilo tiene átomos de carbono de n a m. En algunas realizaciones, el grupo de alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono

45 Tal como se utiliza aquí, el término "di(C_{n-m} alquilo)aminosulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula -S(O)₂N (alquilo)₂, en el que cada grupo de alquilo tiene independientemente átomos de carbono de n a m. En algunas realizaciones, cada grupo de alquilo tiene, independientemente, 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono

50 Tal como se utiliza aquí, el término "aminosulfonilamino" se refiere a un grupo de fórmula -NHS(O)₂NH₂.

55 Tal como se utiliza aquí, el término " C_{n-m} alkylaminosulfoniloamino" se refiere a un grupo de fórmula -NHS(O)₂N (alquilo), en el que el grupo de alquilo tiene átomos de carbono de n a m. En algunas realizaciones, el grupo de alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

60 Tal como se utiliza aquí, el término "di(C_{n-m} alquilo)aminosulfonilamino" se refiere a un grupo de fórmula -NHS(O)₂N (alquilo)₂, en el que cada grupo de alquilo tiene independientemente átomos de carbono de n a m. En algunas realizaciones, cada grupo de alquilo tiene, independientemente, de 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

65 Tal como se utiliza aquí, el término "aminocarbonilamino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -NHC(O)NH₂.

70 Tal como se utiliza aquí, el término " C_{n-m} alquilaminocarbonilamino" se refiere a un grupo de fórmula -NHC(O)NH (alquilo), en el que el grupo de alquilo tiene átomos de carbono de n a m. En algunas realizaciones, el grupo de alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

75 Tal como se utiliza aquí, el término "di(C_{n-m} alquilo)aminocarbonilamino" se refiere a un grupo de fórmula -NHC(O)N(alquilo)₂, en el que cada grupo de alquilo tiene independientemente átomos de carbono de n a m. En algunas realizaciones, cada grupo de alquilo tiene, independientemente, de 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

80 Tal como se utiliza aquí, el término " C_{n-m} alquilcarbamilo" se refiere a un grupo de fórmula -C(O)-NH (alquilo), en el que el grupo de alquilo tiene átomos de carbono de n a m. En algunas realizaciones, el grupo de alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

85 Tal como se utiliza aquí, el término "tio" se refiere a un grupo de fórmula -SH.

90 Tal como se utiliza aquí, el término " C_{n-m} alquiltio" se refiere a un grupo de fórmula -S-alquilo, en el que el grupo de alquilo tiene átomos de carbono de n a m. En algunas realizaciones, el grupo de alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se utiliza aquí, el término " C_{n-m} alquilsulfínico" se refiere a un grupo de $-S(O)$ -alquilo fórmula, en el que el grupo de alquilo tiene átomos de carbono de n a m. En algunas realizaciones, el grupo de alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

5 Tal como se utiliza aquí, el término " C_{n-m} alquilsulfónico" se refiere a un grupo de fórmula $-S(O)_2$ -alquilo, en el que el grupo de alquilo tiene átomos de carbono de n a m. En algunas realizaciones, el grupo de alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

10 Tal como se utiliza aquí, el término "amino" se refiere a un grupo de fórmula $-NH_2$.

Tal como se utiliza aquí, el término "carbamilo" a un grupo de fórmula $-C(O)NH_2$.

15 Tal como se utiliza aquí, el término "carbonilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo $-C(O)-$.

Tal como se utiliza aquí, el término "ciano-alquilo C_{1-3} " se refiere a un grupo de fórmula-(alquileno C_{1-3})-CN.

20 Tal como se utiliza aquí, el término "HO-alquilo C_{1-3} " se refiere a un grupo de fórmula-(alquileno C_{1-3})-OH.

25 Tal como se utiliza aquí, el término "alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} " se refiere a un grupo de fórmula-(alquileno C_{1-3})-O (alquilo C_{1-3}).

Tal como se utiliza aquí, el término "carboxi" se refiere a un grupo de fórmula $-C(O)OH$.

30 Tal como se utiliza aquí, el término "di(C_{n-m} alquilo)amino" se refiere a un grupo de fórmula $-N$ (alquilo)₂, en el que los dos grupos de alquilo, cada uno tiene, independientemente, átomos de carbono de n a m. En algunas realizaciones, cada grupo de alquilo tiene independientemente 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono

35 Tal como se usa en el presente documento, "halo" se refiere a F, Cl, Br, o I. En algunas realizaciones, el grupo halo es F o Cl.

40 Tal como se usa en el presente documento, " C_{n-m} haloalcoxi" se refiere a un grupo de fórmula $-O$ -haloalquilo que tiene átomos de carbono de n a m. Un grupo ejemplar haloalcoxi es OCF₃. En algunas realizaciones, el grupo haloalcoxi es fluorado solamente. En algunas realizaciones, el grupo de alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

45 Tal como se utiliza aquí, el término " C_{n-m} haloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de alquilo que tiene de un átomo de halógeno a 2s+átomos 1 de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, donde "s" es el nº de átomos de carbono en el grupo de alquilo, en el que el grupo de alquilo tiene átomos de carbono de n a m. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo es fluorado solamente. En algunas realizaciones, el grupo de alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

50 Como se usa en este documento, "cicloalquilo" se refiere a hidrocarburos cíclicos no aromáticos que incluyen alquilo ciclado y/o grupos de alquenilo. Los grupos de cicloalquilo pueden incluir mono- o policíclico (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados) grupos y espirociclos. Los grupos de cicloalquilo pueden tener 3, 4, 5, 6, o 7 átomos de carbono que forman el anillo (C₃₋₇). Átomos de carbono que forman el anillo de un grupo de cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfido. Los grupos de cicloalquilo también incluyen cicloalquilidenos. Grupos de cicloalquilo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cycloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, y similares. En algunas formas de realización, cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. También se incluye en la definición de cicloalquilo son restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, que tiene un enlace en común con) al anillo cicloalquilo, por ejemplo, benzo o tienilo derivados de ciclopentano, ciclohexano, y similares. Un grupo de cicloalquilo que contiene un anillo aromático condensado puede estar unido a través de cualquier átomo de formación de anillo incluyendo un átomo de formación de anillo del anillo aromático condensado.

65 Como se usa en este documento, "heteroarilo" se refiere a un heterociclo monocíclico o aromático policíclico que tiene miembro de anillo al menos un heteroátomo seleccionado entre azufre, oxígeno y nitrógeno. En algunas realizaciones, el anillo heteroarilo tiene 1, 2, 3, o 4 miembros del anillo de heteroátomos seleccionados

independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, cualquier N de formación del anillo en un resto heteroarilo puede ser un N-óxido. En algunas realizaciones, el heteroarilo tiene 5-10 átomos de anillo y 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo de heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo tiene 5-6 átomos en el anillo y 1 ó 2 miembros del anillo de heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo es un anillo heteroarilo de cinco miembros o de seis miembros.

Un anillo de heteroarilo de cinco miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene cinco átomos en el anillo en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2, o 3) átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, O, y S. Los ejemplos de cinco miembros heteroarilos de anillo son tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1, 2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1, 2,3-tiadiazolilo, 1, 2,3-oxadiazolilo, 1, 2, 4-triazolilo, 1, 2,4-tiadiazolilo, 1, 2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, y 1,3,4-oxadiazolilo.

Un anillo heteroarilo de seis miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene seis átomos en el anillo en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2, o 3) átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, O, y S. Los ejemplos de seis miembros heteroarilos de anillo son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

Un "heteroarilo bicíclico C₉₋₁₀" es heteroarilo bicíclico condensado que tiene 9 a 10 miembros en el anillo.

Como se usa en este documento, "heterocicloalquilo" se refiere a heterociclos no aromáticos monocíclicos o policíclicos que tienen uno o más heteroátomos formadores de anillo seleccionados de O, N, o S. Incluido en heterocicloalquilo son grupos de heterocicloalquilo monocíclicos de 4, 5, 6, y 7 miembros. Los grupos de heterocicloalquilo pueden incluir también espirociclos. Grupos ejemplares de heterocicloalquilo incluyen pirrolidina-2-ona, 1,3-isoxazolidin-2-ona, piranilo, tetrahidropuran, oxetanilo, azetidinilo, morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, azepanilo, benzazapeno, y similares. Átomos de carbono y heteroátomos formadores de un grupo de heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por oxo o sulfido (por ejemplo, C(O), S(O), C(S), o S(O)₂, etc.). El grupo de heterocicloalquilo puede estar unido a través de un átomo de carbono formador de anillo o un heteroátomo formador de anillo. En algunas realizaciones, el grupo de heterocicloalquilo contiene 0 a 3 dobles enlaces. En algunas realizaciones, el grupo de heterocicloalquilo contiene 0 a 2 dobles enlaces. También se incluye en la definición de heterocicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo cicloalquilo, por ejemplo, benzo o tienilo derivados de piperidina, morfolina, azepina, etc. Un heterocicloalquilo grupo que contiene un anillo aromático condensado puede estar unido a través de cualquier átomo de formación de anillo incluyendo un átomo de formación de anillo del anillo aromático condensado. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo tiene 4-10, 4-7 o 4-6 átomos en el anillo con 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre y que tiene uno o más miembros de anillo oxidados.

En ciertos lugares, las definiciones o realizaciones se refieren a anillos específicos (por ejemplo, un anillo de azetidina, un anillo de piridina, etc.). A menos que se indique lo contrario, estos anillos pueden estar unidos de cualquier miembro del anillo, siempre que no se supere la valencia del átomo. Por ejemplo, un anillo de azetidina puede estar unido a cualquier posición del anillo, mientras que un anillo de azetidina-3-il está unido en la posición 3.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tienen uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, pretenden ser que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales iniciales ópticamente inactivos son conocidos en la técnica, tal como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N, y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en el presente documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. En algunas realizaciones, el compuesto tiene la (*R*)-configuración. En algunas realizaciones, el compuesto tiene la (*S*)-configuración.

La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede realizarse por cualquiera de numerosos métodos conocidos en la técnica. Un procedimiento de ejemplo incluye recristalización fraccionada utilizando un ácido de resolución quiral, que es un ácido orgánico ópticamente activo, formador de sal. Agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos, tales como β -ácido camforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen formas estereoisomeras puras de a-metilbencilamina (*p.ej.*, formas *S* y *R* o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano, y similares.

La resolución de mezclas racémicas también puede llevarse a cabo por elución en una columna de relleno con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). Composición de disolvente de elución adecuada puede ser determinada por un experto en la técnica.

5 Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan del intercambio de un enlace sencillo con un doble enlace adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isómeros que tienen la misma fórmula empírica y la carga total. Tautómeros ejemplares prototrópicos incluyen pares de cetona - enol, pares de ácido amida-imídico, pares lactama-lactima, pares enamina-imina, y formas anulares, donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1H- y 3H- imidazol, 1H-, 2H- y 4H- 1, 2,4-triazol, 1H- y 2H-isoindol, y 1H- y 2H-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o estéricamente bloqueadas en una forma por sustitución apropiada.

10 15 Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los intermedios o compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo nº atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

20 25 El término "compuesto", como se usa aquí se entiende que incluye todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, y los isótopos de las estructuras representadas. Los compuestos en el presente documento identifican por el nombre o la estructura como una forma tautómera particular, tienen la intención de incluir otras formas tautoméricas a menos que se especifique lo contrario.

30 35 Todos los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden encontrar, junto con otras sustancias tales como agua y disolventes (por ejemplo, hidratos y solvatos) o se pueden aislar.

40 45 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, o sales de los mismos, están aislados sustancialmente. Por "sustancialmente aislado" se quiere decir que el compuesto es al menos parcialmente o sustancialmente separado del entorno en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97%, o al menos aproximadamente 99% en peso de los compuestos de la invención, o sal del mismo. Los métodos para aislar los compuestos y sus sales son comunes en la técnica.

50 55 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de humanos seres y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

60 65 Las expresiones, "temperatura ambiente" y "temperatura ambiente" o "ta" como se usa aquí, se entiende en la técnica, y se refieren en general a una temperatura, por ejemplo una temperatura de reacción, es decir sobre la temperatura de la habitación en que la reacción se lleva a cabo, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

70 75 La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original es modificado mediante la conversión de un ácido existente o resto de base a su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sales de ácidos orgánicos de residuos básicos tales como aminas, mineral o; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales convencionales no tóxicas del compuesto original formado, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar por reacción de las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, iso-propanol, o butanol) o acetonitrilo (ACN). Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

Síntesis

80 85 Los compuestos de la invención, incluyendo sus sales, se pueden preparar usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles.

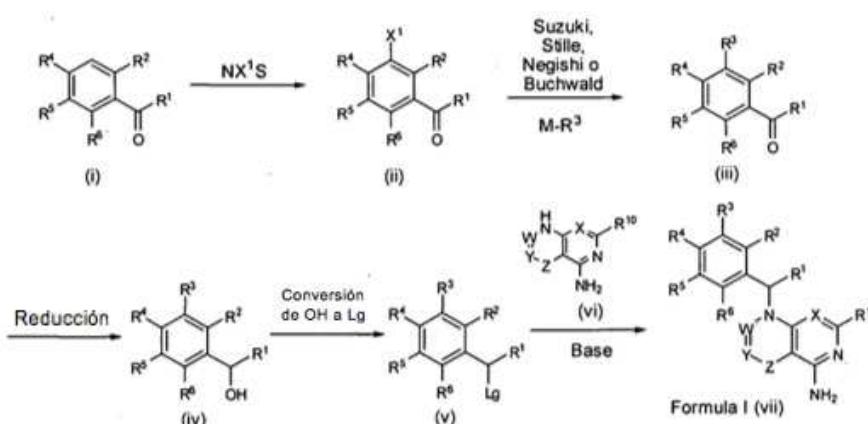
Las reacciones para preparar compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden ser fácilmente seleccionados por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales iniciales (reactivos), los intermedios o productos a las temperaturas a las que las reacciones se llevan a cabo, *por ejemplo*, temperaturas que pueden oscilar desde la temperatura de congelación del disolvente a la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo del paso particular de la reacción, los disolventes adecuados para un paso de reacción particular pueden ser seleccionados por el experto en la materia.

La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados, se puede determinar fácilmente por un experto en la técnica. La química de grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en TW Greene y PGM Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999).

Las reacciones pueden ser controladas de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto se puede controlar por medios espectroscópicos, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ¹H o ¹³C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masas, o por métodos cromatográficos tales como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía líquida-espectroscopía de masas (LCMS), o cromatografía de capa delgada (TLC). Los compuestos se pueden purificar por los expertos en la técnica mediante una variedad de métodos, incluyendo cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) ("Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. J. peines Combi. Chem. 2004, 6 (6), 874-883) y cromatografía de sílice de fase normal.

Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I se pueden formar como se muestra en el esquema I. El compuesto (I) puede ser halogenado con *N*-clorosuccinamida, *N*-bromosuccinamida o *N*-yodosuccinamida para producir el compuesto (ii) donde X¹ = Cl, Br, o I. El grupo halo de (ii) puede ser acoplado a R³-M, en donde M es un ácido borónico, éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, R³-M es R³-B(OH)₂, R³-Sn(Bu)₄ o Zn-R³), bajo condiciones de Suzuki estándar o condiciones de Stille estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato) o condiciones de Negishi estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), para dar un derivado de fórmula (iii)). Alternativamente, R³-M puede ser una amina cíclica (donde M es H y unido al nitrógeno de la amina) con acoplamiento en el compuesto (ii) se realiza por calentamiento en la base o en condiciones de Buchwald (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (por ejemplo, una base alcóxida)) para dar la cetona (III). Reducción de la cetona (III) con un reactivo adecuado, tal como tetrahidroborato de sodio puede proporcionar el alcohol (IV) que se puede convertir en un derivado que lleva un grupo saliente (v), (por ejemplo, Lg es el cloruro a través de la reacción con cloruro de cianuro o mesilato mediante reacción con anhídrido metanosulfónico). Finalmente, el compuesto (v) puede hacerse reaccionar con un heterociclo apropiado (vi) (por ejemplo, 3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina o 4-aminopirido[2,3-d]pirimidina-5-(8H)-ona) en condiciones básicas (por ejemplo, NaH o CSCO₃ o K₂CO₃) para dar un compuesto de Fórmula I (vii).

Esquema I

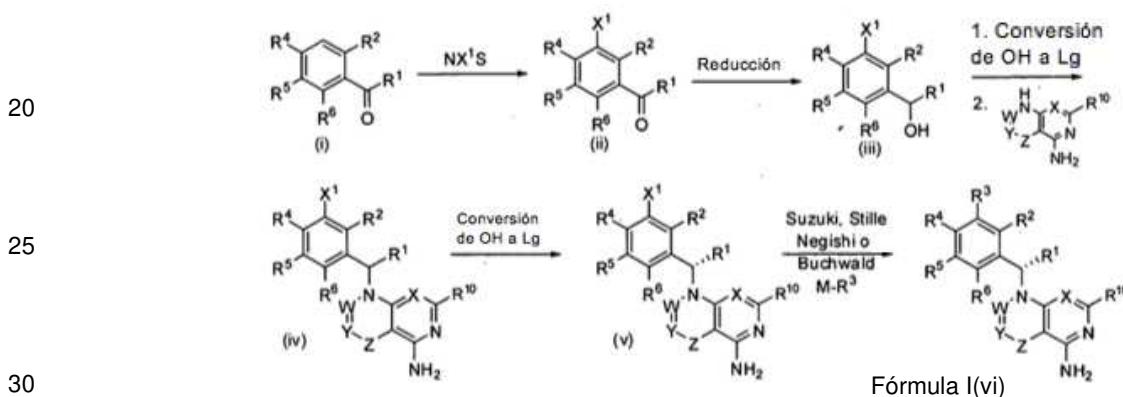


Alternativamente, los compuestos de fórmula I pueden también estar formados como se muestra en el

esquema II. El compuesto cetona (i) se puede halogenar con *N*-clorosuccinamida, *N*-bromosuccinamida o *N*-yodosuccinamida para producir el compuesto (ii) donde X₁=Cl, Br, o I. Cetona (ii) se puede reducir con un reactivo adecuado, tales como tetrahidroborato de sodio, para dar un alcohol (iii) que se puede convertir a un cojinete de un grupo saliente derivado, (por ejemplo, LG es cloruro a través de la reacción con cloruro de cianuro o mesilato mediante reacción con anhídrido metanósulfónico) y después se hace reaccionar con un heterocírculo de dar un derivado heterocíclico (iv). Los enantiómeros del compuesto (IV) se pueden separar mediante cromatografía quiral para proporcionar unenantiómero individual de un compuesto heterocíclico (v). Finalmente, el grupo halo de (v) se puede acoplar a R³-M, en donde M es un ácido borónico, éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, R³-M es R³-B (OH)₂, R³-Sn (Bu)₄ o Zn-R³), bajo condiciones de Suzuki estándar o condiciones de Stille estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato) o condiciones de Negishi estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), para dar un derivado de fórmula I (vi).

15

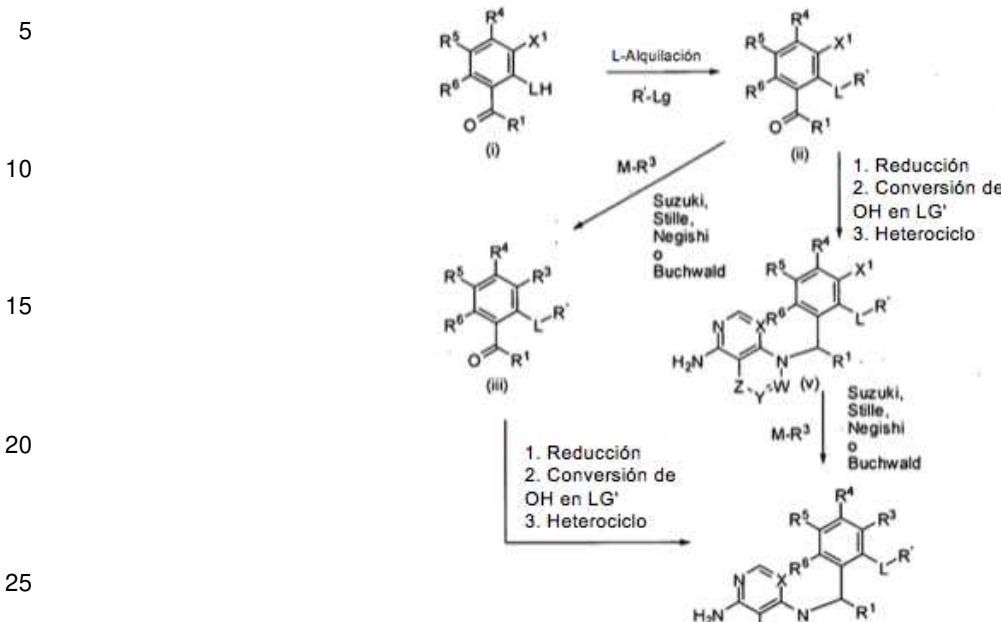
Esquema II



30

Los compuestos de Fórmula I, donde L es O, N, o S, pueden estar formados como se muestra en el esquema III. Los tioles, fenoles o aminas (I) se pueden alquilar usando condiciones de Mitsunobu (por ejemplo, R'OH, DEAD, PH₃P) o condiciones de alquilación estándar (R'-LG, LG=grupo saliente) para proporcionar tioéter, éter, o derivados de alquilamina (ii), respectivamente. El grupo halo de (ii) se puede acoplar a R³-M, en donde M es un ácido borónico, éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, R³-M es R³-B (OH)₂, R³-Sn (Bu)₄ o Zn-R³) bajo condiciones de Suzuki estándar o condiciones de Stille estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador (0) paladio), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (por ejemplo, un bicarbonato o carbonato de base) o condiciones estándar Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), para dar un derivado de fórmula (III)). Alternativamente, R³-M puede ser una amina cíclica (donde M es H y unido al nitrógeno de la amina) con acoplamiento en el compuesto (ii) se realiza por calentamiento en la base o en condiciones de Buchwald (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) y una base (por ejemplo, una base alcóxida)) para dar compuestos de fórmula (III). La cetona (III) se puede transformar usando métodos similares como se muestra en el esquema I y II para proporcionar los compuestos de Fórmula I (iv). Alternativamente, la halo-cetona (ii) se puede transformar usando métodos similares como se muestra en el esquema I y II para dar de halo intermedio (v). Suzuki, Stille, Negishi o Buchwald acoplamiento de R³-M con halo intermedio (v) por métodos similares a los descritos en los esquemas I y II puede también proporcionar los compuestos de Fórmula I (vi).

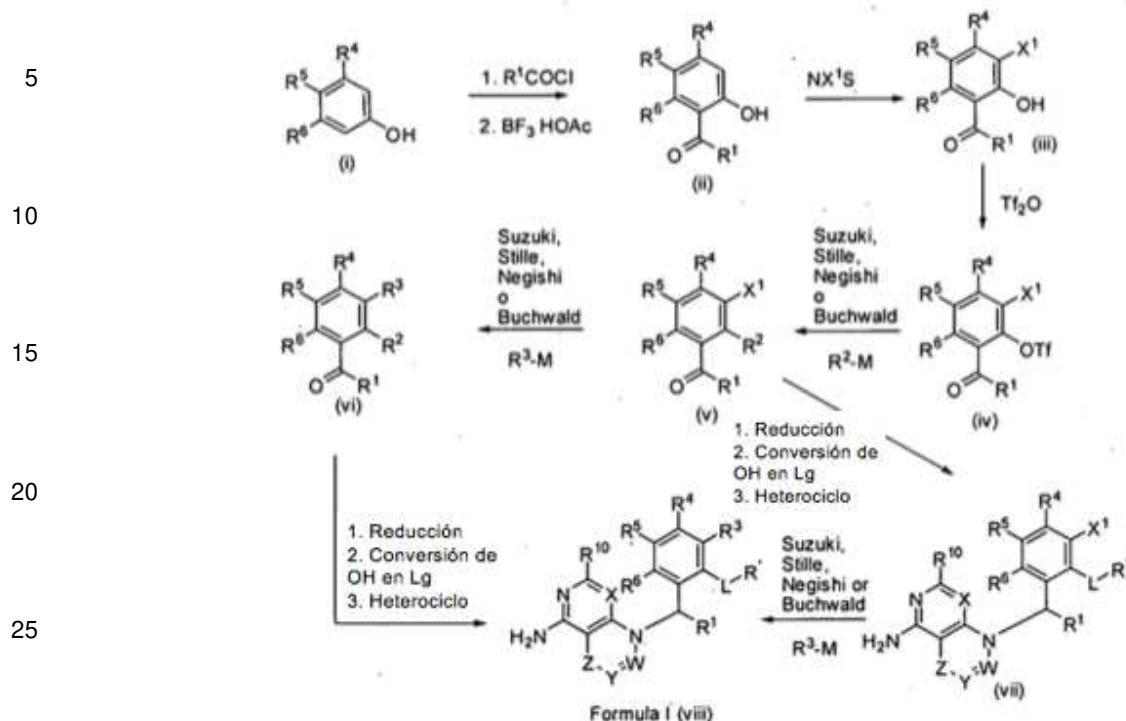
Esquema III



Los compuestos de Fórmula I pueden formarse como se muestra en el esquema IV. El compuesto (i) puede acilarse con un reactivo de acilación adecuado (por ejemplo, R¹-COCl) para formar un éster que se puede reorganizar bajo condiciones ácidas Lewis, por ejemplo, BF₃/complejo HOAc) para proporcionar cetona (ii). La halogenación de la cetona (ii) utilizando NX¹S (por ejemplo, NX¹S=N-clorosuccinamida, N-bromosuccinamida o N-yodosuccinamida) puede producir el compuesto (iii) donde X₁=Cl, Br, o I. El fenol se puede convertir en el triflato (iv) utilizando condiciones estándar (por ejemplo, TF₂O). El grupo de triflato (iv) puede acoplarse a R³-M, en donde M es un ácido borónico, éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, R³-M es R³-B(OH)₂, R³-Sn(Bu)₄ o Zn-R³) bajo condiciones de Suzuki estándar o condiciones estándar de Stille (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato) o condiciones estándar Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), para dar un derivado de fórmula (V). Alternativamente, R²-M puede ser una amina cíclica (donde M es H y unido al nitrógeno de la amina) con acoplamiento en el compuesto (iv) se realiza por calentamiento en la base o en condiciones de Buchwald (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) y una base (por ejemplo, una base alcóxida)) para dar la cetona (V). El grupo halo de (v) puede ser acoplado a R³-M, en donde M es un ácido borónico, éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, R³-M es R³-B(OH)₂, R³-Sn(Bu)₄ o Zn-R³), bajo condiciones de Suzuki estándar o condiciones estándar de Stille (por ejemplo, en presencia de un (0) catalizador, paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (por ejemplo, un bicarbonato o una base carbonato)) para dar un derivado de fórmula (VI). Alternativamente, R³-M puede ser una amina cíclica (donde M es H y unido al nitrógeno de la amina) con acoplamiento en el compuesto (iv) se realiza por calentamiento en la base o en condiciones de Buchwald (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base alcóxida)) para proporcionar cetona (vi). La cetona (VI) se puede transformar usando métodos similares como se muestra en el esquema I y II para proporcionar los compuestos de Fórmula I (viii).

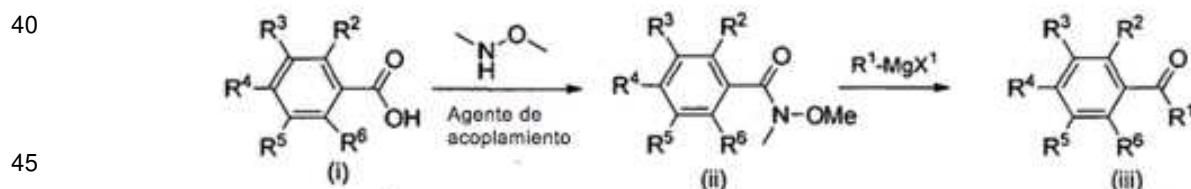
Alternativamente, el halo-cetona (v) se puede transformar usando métodos similares, como se muestra en el esquema I y II hasta proporcionar intermedio de halo (VII). Acoplamiento de Suzuki, Stille, Negishi o Buchwald de MR³ con el compuesto (VII) por métodos similares a los descritos en los esquemas I y II también pueden proporcionar los compuestos de Fórmula I (viii).

Esquema IV



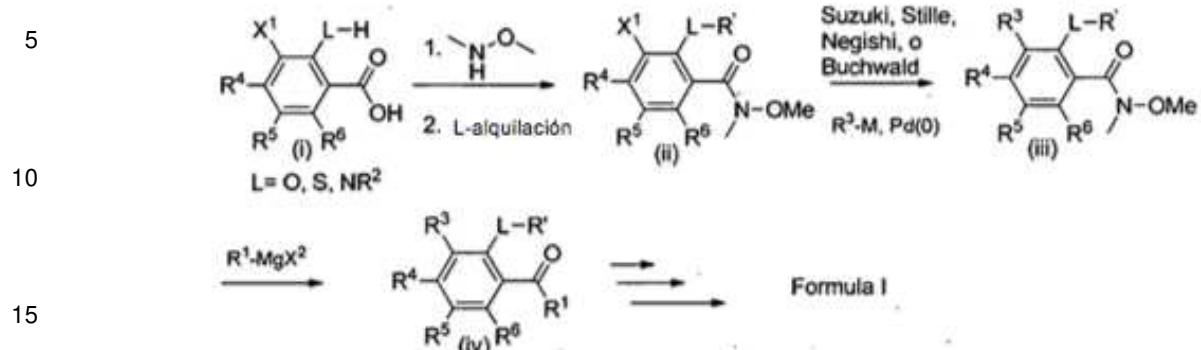
Las cetonas que se pueden utilizar en los procesos del esquema I, II y III se pueden formar como se muestra en el esquema V a continuación. El ácido carboxílico (i) se puede activar con un agente de acoplamiento (por ejemplo, HBTU, HATU o EDC) y después se hace reaccionar con *N,O*-dimetilhidroxilamina para dar un derivado de *N*-metoxi-*N*-metilcarboxamida (ii). La amida (ii) se puede hacer reaccionar con un reactivo de Grignard de fórmula $\text{R}^1\text{-MgX}^1$ (X^1 =halo) para dar una cetona (iii). La cetona (iii) se puede transformar usando métodos similares como se muestra en el esquema I, II y III para producir compuestos de Fórmula I.

Esquema V



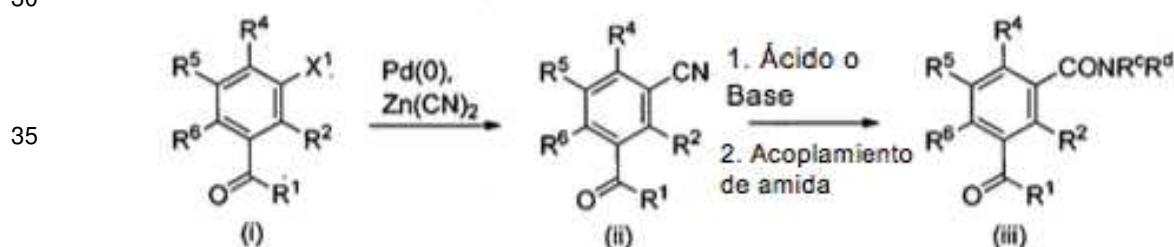
Las cetonas que se pueden utilizar en los procesos del esquema I, II y III, también pueden estar formadas como se muestra en el esquema VI a continuación. El ácido carboxílico (i) se puede activar con un agente de acoplamiento (por ejemplo HBTU o HATU) y después se hace reaccionar con *N,O*-dimetilhidroxilamina para dar una *N*-metoxi-*N*-metilcarboxamida. Los tioles, fenoles o aminas se pueden alquilar usando condiciones de Mitsunobu (por ejemplo, $\text{R}'\text{OH}$, DEAD, PPh_3P) o condiciones de alquilación estándar ($\text{R}'\text{-Lg}$, Lg=grupo saliente) para dar tioéter, éter o derivados de alquilamina (ii), respectivamente. El grupo halo de (ii) (X^1 es halo) puede ser acoplado a $\text{R}^3\text{-M}$, en donde M es un ácido borónico, éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, $\text{R}^3\text{-M}$ es $\text{R}^3\text{-B(OH)}_2$, $\text{R}^3\text{-Sn(Bu)}_4$ o Zn-R^3), bajo condiciones de Suzuki estándar o condiciones de Stille estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetraquis(trifenilfosfina) de paladio (0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato) o condiciones de Negishi estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetraquis(trifénilfosfina)paladio(0), para dar un derivado de fórmula (iii)). Alternativamente, $\text{R}^3\text{-M}$ puede ser una amina cíclica (donde M es H y unido al nitrógeno de la amina) con acoplamiento en el compuesto (ii) se realiza por calentamiento en la base o en condiciones de Buchwald (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetraquis(trifénilfosfina)paladio(0) y una base (por ejemplo, una base alcólica)) para proporcionar amidas (iii). La reacción del compuesto (III) con un reactivo de Grignard de fórmula $\text{R}^1\text{-MgX}^2$ (X^2 =halo) puede dar cetona (iv). La cetona (IV) puede ser transformada usando métodos similares como se muestra en el esquema I, II y III para producir compuestos de Fórmula I.

Esquema VI



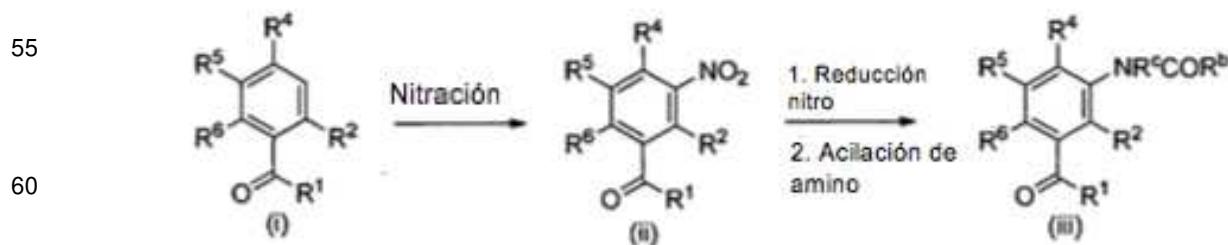
Los compuestos que se pueden utilizar en los procesos de los esquemas I-III también se pueden formar como se muestra en el esquema VII. El halo-cetona (i) (X^1 es halo) se puede convertir a la ciano-cetona (ii) usando condiciones de cianación estándar (por ejemplo, Pd (0) y Zn (CN)₂). La hidrólisis del grupo ciano de (ii) en condiciones ácidas o básicas puede dar el ácido carboxílico que se puede acoplar a aminas utilizando un agente de acoplamiento (por ejemplo, HATU, HBTU, EDC) y las aminas apropiadas (HNR^cR^d) para dar amida (iii). En algunas realizaciones, R_c y R^d, junto con el átomo nitrógeno al que están unidos pueden, opcionalmente, ciclarse para formar un grupo de heterocicloalquilo de 4-7 miembros (proporcionando de ese modo compuestos en los que R³ es C(O)R^b, en el que R^b es heterocicloalquilo de 4-7 miembros). La cetona de amida de (iii) se puede transformar usando métodos similares como se muestra en el esquema I, II y III para producir compuestos de Fórmula I.

Esquema VII



Los compuestos adicionales que pueden ser utilizados en los procesos de los esquemas I-III se pueden formar como se muestra en el esquema VIII. La cetona (i) se puede convertir a la nitro-cetona (ii) usando condiciones de nitración estándar (por ejemplo, HNO_3). La reducción del grupo nitrógeno (ii) en condiciones estándar (por ejemplo, Fe , Zn , H_2 sobre Pd/C) puede producir el compuesto amino que puede estar acilado con agentes acilantes apropiados (por ejemplo, $\text{R}=\text{OCl}$, ROC=OCl , SO_2Cl , RRNC=O) para dar la cetona (III). La cetona (III) se puede transformar usando métodos similares como se muestra en el esquema I, II y III para producir compuestos de Fórmula I. En algunas realizaciones, R^c y R^d , junto con el átomo nitrógeno al que están unidos pueden, opcionalmente, ciclarse para formar un grupo de heterocicloalquilo de 4-7 miembros (proporcionando de ese modo compuestos en los que R^3 es $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, en el que R^B es heterocicloalquilo de 4-7 miembros).

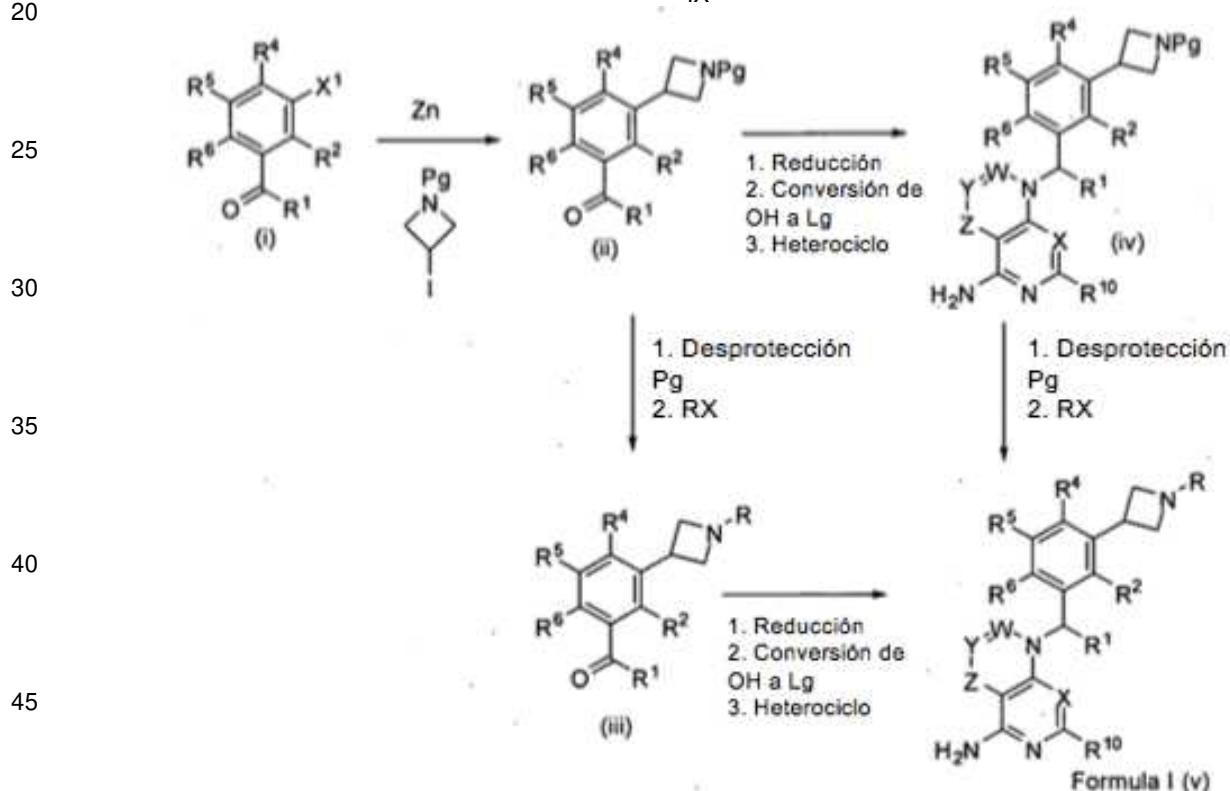
Esquema VIII



65 Las cetonas que se pueden utilizar en los procesos del esquema I, II y III, también pueden estar formadas

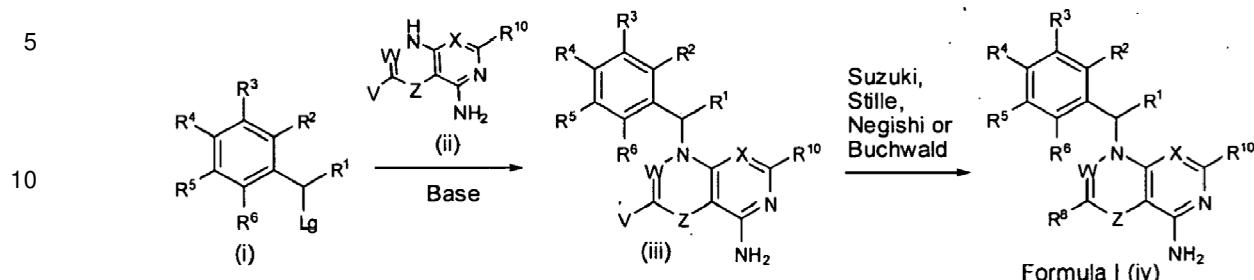
como se muestra en el esquema IX a continuación. El grupo halo (por ejemplo, $X_1=I$) de (i) puede acoplarse a un reactivo de cinc $R^3\text{-Zn}$ (por ejemplo, tal como *terc*-Butilo-3-yodoazetidina-1-carboxilato de etilo con polvo de Zn) bajo condiciones estándar Knochel/Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tri-(2-furilo)fosfina y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 1,2-dibromoetano y clorotrimetilsilano) para dar un derivado de fórmula (II). La azetidina (ii) se puede desproteger (por ejemplo, Pg=Boc, usando TFA) y después reaccionar en condiciones alquilantes, acilantes o de aminación reductora (por ejemplo, RX tal como R-Br, R^oOCl, R-SO₂ Cl, RN=C=O o RCHO y un agente reductor) para permitirse derivados de cetona (III), que se puede convertir a compuestos de Fórmula I (v) por métodos similares mostrados en los esquemas I, II, y III). Alternativamente, la cetona (ii) se puede reducir con reactivos adecuados (NaBH₄ o catalizador CBS quiral de Corey para dar predominantemente un isómero del alcohol), el alcohol resultante puede convertirse en un grupo saliente (por ejemplo, Lg es el cloruro a través de la reacción con cloruro cianúrico o mesilato mediante reacción con anhídrido metanosulfónico) y después el cloruro o mesilato reaccionó con un heterociclo apropiado (por ejemplo, similar a los métodos mostrados en los esquemas I, II y III) para dar derivados de fórmula (iv). El grupo protector en la amina se puede eliminar en condiciones estándar y después se hace reaccionar bajo alquilante, acilante o condiciones de aminación reductora (por ejemplo, RX tal como R-Br, R^oOCl, R-SO₂ Cl, RN=C=O o RCHO y un agente reductor para dar compuestos de fórmula I (v).

Esquema IX



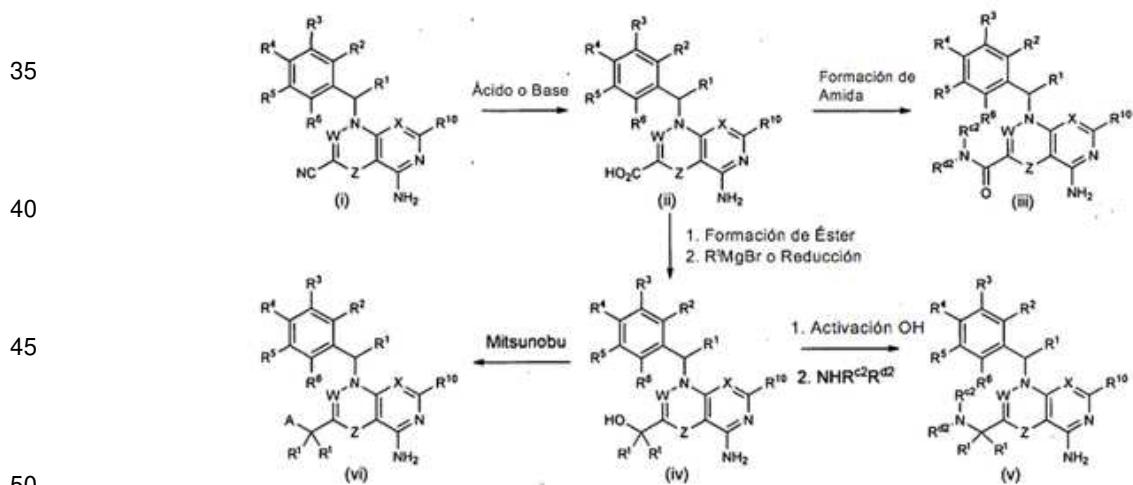
Los compuestos de Fórmula I también pueden formarse como se muestra en el esquema X. El compuesto (i) se puede reaccionar con un heterociclo sustituido por halógeno (ii) (por ejemplo, 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-amino o 4-amino-6-yodopirido[2,3-*d*]pirimidina-5(8H-ona)) en condiciones básicas (por ejemplo, NaH o CSCO_3 o K_2CO_3) para producir el compuesto (iii) donde V=Cl, Br, o I. El grupo halo de (iii) puede acoplarse a $\text{R}^3\text{-M}$, en donde M es un ácido borónico, éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, $\text{R}^8\text{-M}$ es $\text{R}^8\text{-B(OH)}_2$, $\text{R}^8\text{-Sn(Bu)}_4$ o Zn-R^8), bajo condiciones de Suzuki estándar o condiciones de Stille estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato) o condiciones estándar Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0), a dar un derivado de fórmula (III). Alternativamente, $\text{R}^8\text{-M}$ puede ser una amina cíclica (donde M es H y unido al nitrógeno de la amina) con acoplamiento en el compuesto (iii) se realiza por calentamiento en la base o en condiciones de Buchwald (por ejemplo, en presencia de un (0) catalizador, paladio tal como tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (por ejemplo, una base alcólica)) para proporcionar compuestos de Fórmula I (iv).

Esquema X



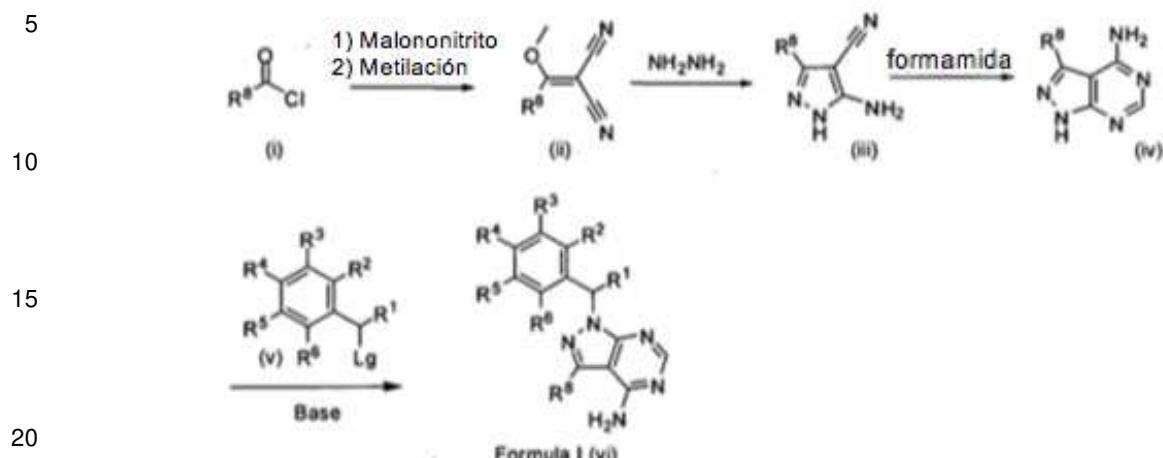
Los compuestos de Fórmula I también se pueden formar como se muestra en el esquema XI. El derivado de ciano (i) se puede hidrolizar al ácido (por ejemplo en presencia de ácido o base) para dar el ácido correspondiente (ii). El ácido carboxílico (ii) se puede acoplar a una amina (por ejemplo, $\text{HNR}^c_2 \text{R}^{d2}$ es dimetilamina) (iii) el uso de agentes adecuados de acoplamiento (por ejemplo, HATU, HBTU, EDC) en presencia de una base, tal como TEA o DIEA para dar amida (iii). El ácido carboxílico (ii) también puede reducirse al alcohol (IV) donde $\text{R}^t = \text{H}$ con un agente reductor apropiado (por ejemplo, LAH o NaBH_4) o convertirse en el éster y se hace reaccionar con un reactivo de Grignard (por ejemplo, R^tMgBr) o un alquilolitio (por ejemplo, R^tLi) para dar los alcoholes secundarios o terciarios (iv). El alcohol (IV) puede ser activado mediante la conversión en un grupo saliente, tal como un haluro por reacción con reactivos adecuados, tales como cloruro cianúrico y, después se hace reaccionar con una amina apropiada (por ejemplo, $\text{HNR}^c_2 \text{R}^{d2}$) para dar compuestos de Fórmula I (v). Alternativamente, el alcohol (IV) se puede hacer reaccionar en condiciones de Mitsunobu (por ejemplo, en presencia de DEAD, trifenilfosfina y un compuesto A (por ejemplo, un fenol o heteroarilo que lleva un NH, por ejemplo, imidazol) para dar los compuestos de Fórmula I (vi). Otras modificaciones serían fácilmente evidentes para un experto en la técnica, a partir de los compuestos representados en el esquema XI (por ejemplo, la esterificación de alcoholes, etc.).

Esquema XI



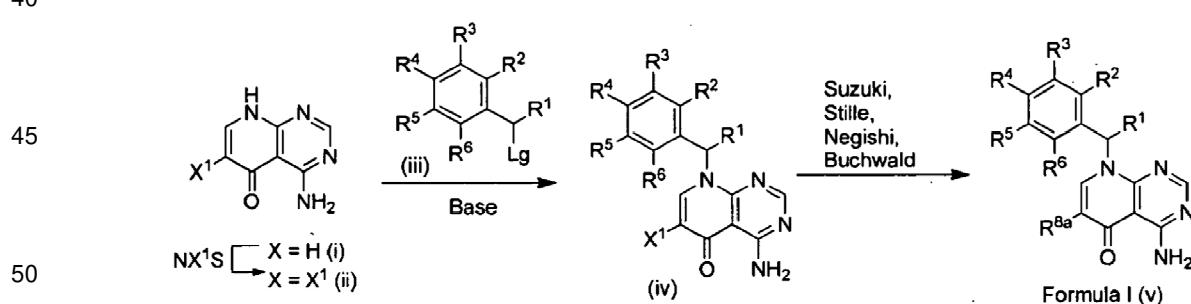
El compuesto de Fórmula I se puede sintetizar a partir de un compuesto de cloruro de ácido (i) como se ilustra en el esquema XII. La condensación de un cloruro de ácido (i) con malononitrilo en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, puede dar un intermedio de dicianoenol, que puede ser *O*-metilado con un reactivo apropiado, tal como sulfato de dimetilo en presencia de una base apropiada, tal como bicarbonato sódico, para producir un éter de enol (ii). La reacción del éter de enol (ii) con dihidrocloruro de hidrazina en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, puede dar un compuesto de pirazol (iii). El compuesto de pirazol (iii) se puede hacer reaccionar con formamida para dar pirazolopirimidina (iv). Finalmente, el compuesto (iv) se puede hacer reaccionar con el compuesto apropiado que lleva un grupo saliente (v) en condiciones básicas para dar un compuesto de Fórmula I (vi).

Esquema XII



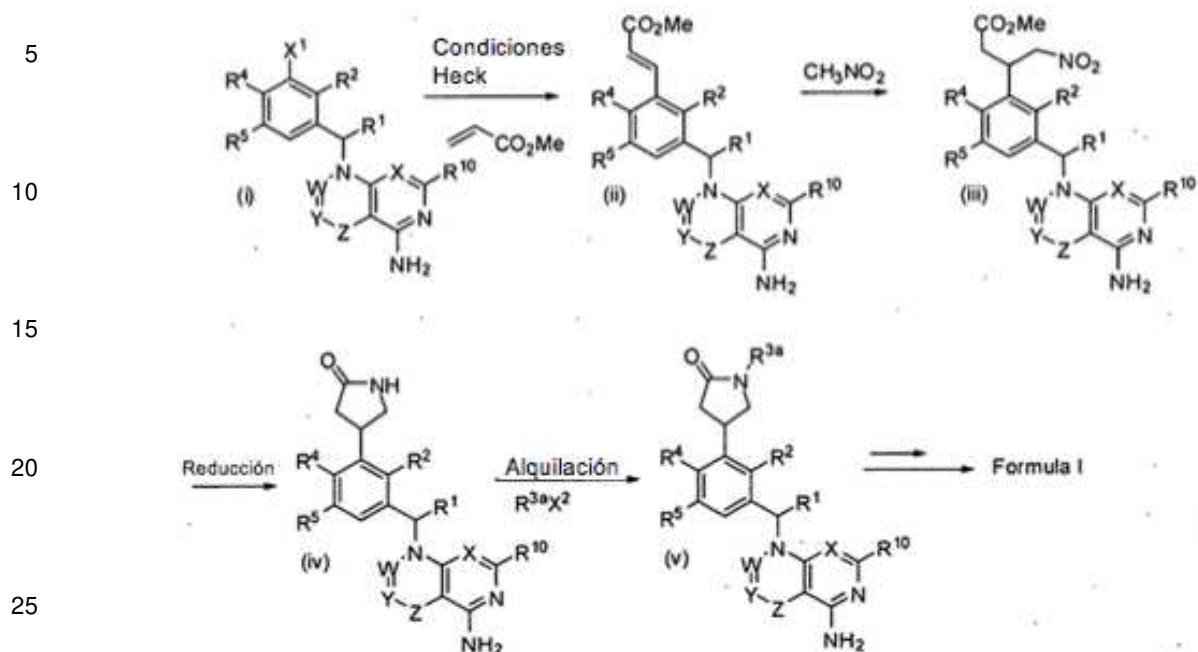
Los compuestos de Fórmula I pueden sintetizarse a partir de 4-aminopirido[2,3-d]pirimidina-5(8H)-ona (i) comercialmente disponible. La halogenación del compuesto (i) con reactivos adecuados, tales como *N*-halo succinamida (NX_1^1S , donde $X_1=Cl$, Br o I) puede producir el compuesto de halo correspondiente (ii). La reacción del derivado halogenado (II) con un compuesto (iii) que lleva un grupo saliente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, diisopropiletilamina) puede producir el compuesto (iv). El compuesto de halo (iv) puede acoplarse a $R^{8a}M$, en donde M es un ácido borónico, éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, $R^{8a}M$ es $R^{8a}B(OH)_2$, $R^{8a}Sn(Bu)_4$ o $Zn-R^{8a}$), bajo condiciones de Suzuki estándar o condiciones de Stille estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (por ejemplo, una base de bicarbonato o carbonato) o condiciones de Negishi estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), para dar un derivado de fórmula (III). Alternativamente, $R^{8a}M$ puede ser una amina cíclica (donde M es H y unido al nitrógeno de la amina) con acoplamiento en el compuesto (iii) se realiza por calentamiento en la base o en condiciones de Buchwald (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base (por ejemplo, una base alcóxida)) para proporcionar compuestos de Fórmula I (v).

Esquema XIII



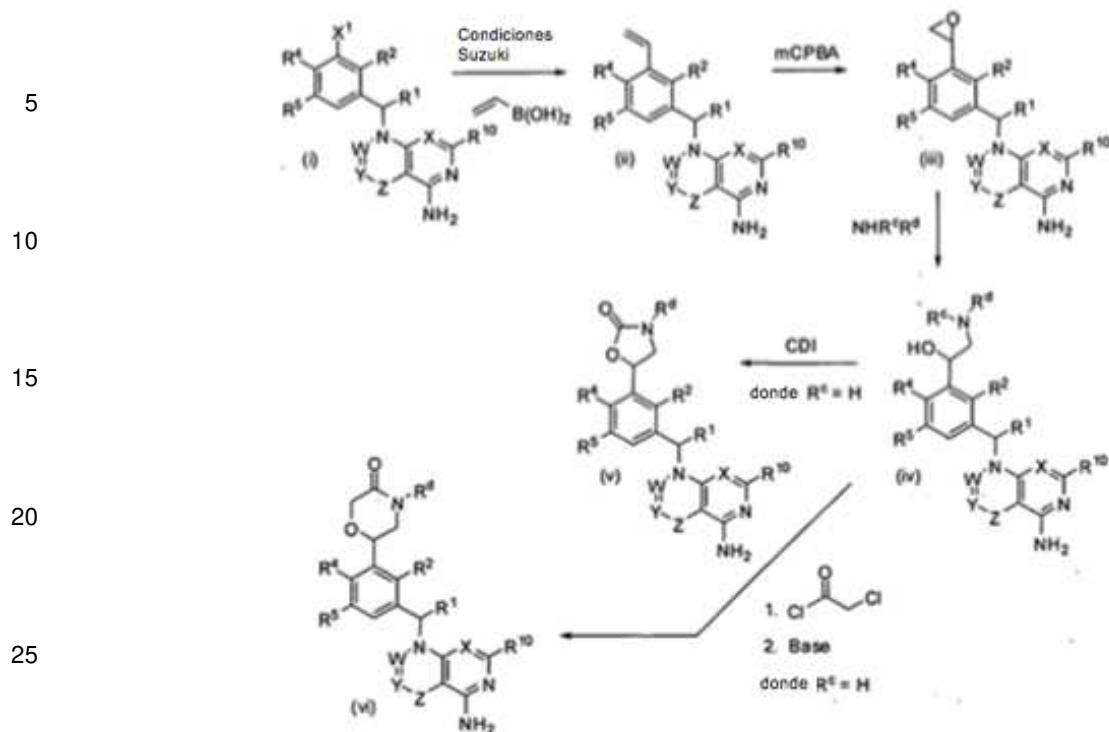
Los compuestos de Fórmula I también se pueden formar como se muestra en el esquema XIV. El grupo halo, X_1 de (i) se puede acoplar a un alqueno (por ejemplo, acrilato o acrilamida) en condiciones de Heck estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (II), tal como acetato de paladio) para dar un alqueno de fórmula (II). La reacción del alqueno (II) con nitrometano en presencia de DBU puede proporcionar el derivado nitro (iii) que puede reducirse en condiciones estándar (por ejemplo, $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$) para dar una amina libre, que se cicla para formar la lactama (iv). La lactama puede alquilarse en condiciones estándar (por ejemplo, $\text{R}^{3a}\text{-X}^2$, donde $\text{X}^2=\text{halo}$, en presencia de una base, tal como TEA o NaH) para dar una N -alquilo-lactama (v). Los compuestos de fórmula (v), y pirrolidinas derivadas de la reducción de la lactama (v) con agentes reductores adecuados, tales como LiAlH_4 , se pueden convertir en compuestos de Fórmula I utilizando las condiciones descritas en los esquemas I, II y III.

Esquema XIV



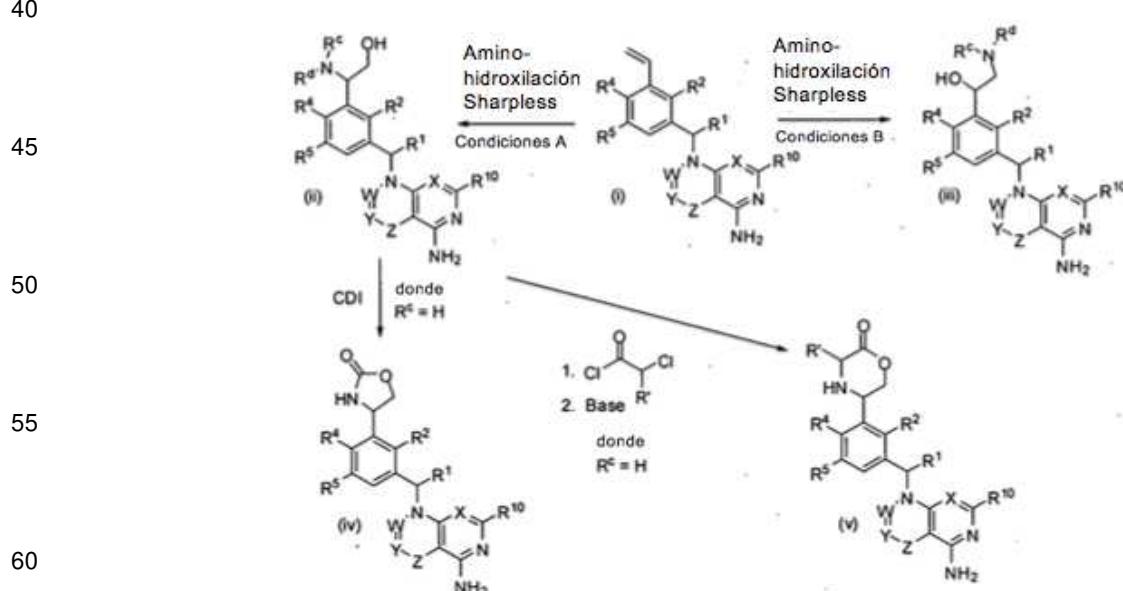
Los compuestos de Fórmula I también se pueden formar como se muestra en el esquema XV. El grupo halo X¹ de (i) puede acoplarse a R³-M, en donde M es un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, R³-M es R^{3b}(OH)₂; materiales iniciales apropiados no limitativos para la generación de R³-M se muestran en el esquema XII) bajo condiciones de Suzuki estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador (0 paladio), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)) para dar un alqueno de fórmula (ii). La epoxidación del alqueno (ii) con mCPBA puede permitirse el epóxido (iii) que puede hacerse reaccionar con una amina secundaria o primaria (amina=NHR^d; R^c=H para amina primaria) para dar compuestos amino de fórmula (iv). Derivados de aminas secundarias o terciarias (iv) se pueden hacer reaccionar adicionalmente con carbonildiamidazol o fosgeno para formar una oxazolidinona (v) o un acetilo-haluro (por ejemplo, cloruro de acetilo cloro en presencia de una base, tal como TEA) para dar el N-acilo derivado que se puede convertir en el derivado de morfolinona (vi) tras el tratamiento con una base (por ejemplo, NaH). Los compuestos de fórmula (IV, V, y VI) se puede desproteger utilizando condiciones estándar (por ejemplo, los compuestos protegidos con los grupos THP se puede tratar con un ácido, tal como TFA o HCl) para dar compuestos de fórmula I.

Esquema 15



Los compuestos de Fórmula I también se pueden formar como se muestra en el esquema XVI. Amino-hidroxilación Sharpless de un alqueno de fórmula (i) en condiciones adecuadas (A o B, como se describe en JACS, 2001, 123 (9), 1862-1871 y J. Org. Chem., 2011, 76, 358-372) puede dar cualquier isómero amino-hidroxi (ii) o (iii). Los compuestos (ii) y (iii) se pueden hacer reaccionar con carbonildiamidazol o fosgeno para formar una oxazolidinona (iv), o un acetilo-haluro (por ejemplo, cloro-cloruro de acetilo en presencia de una base, tal como TEA) para dar un N-acilo derivado que se puede convertir en el derivado de morfolinona (v) por tratamiento con una base (por ejemplo, NaH). El isómero alternativo amino-hidroxi (iii) se puede convertir a derivados de oxazolidinona y morfolinona como se muestra en el esquema XV.

Esquema XVI

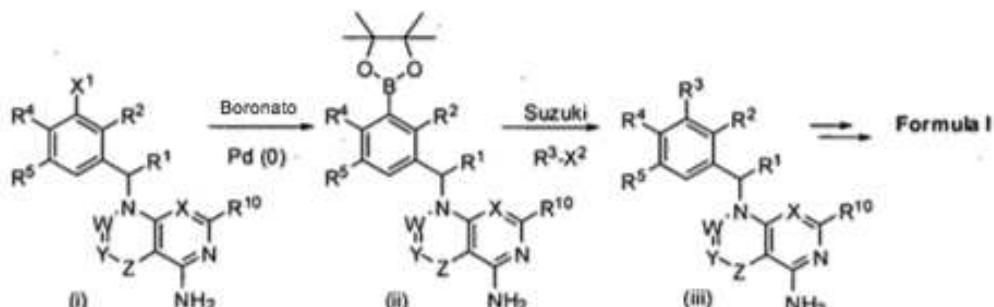


Los compuestos de Fórmula I se pueden sintetizar como se muestra en el esquema XVII. El grupo halo (por ejemplo, X₁=Cl, Br, I) de (i) se puede convertir en el éster de oronato (ii) en condiciones estándar (por ejemplo, éster de pináculo boronato, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)). El

boronato (ii) se puede hacer reaccionar con un haluro de arilo o heteroarylhalide (por ejemplo, R^3-X^2) bajo condiciones de Suzuki (por ejemplo, en presencia de un catalizador paladio (0) tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base, tal como Na_2CO_3) para dar la fórmula (iii). Fórmula (III) se puede convertir a la Fórmula I utilizando las condiciones de reacción descritas en los esquemas I, II o III.

5

Esquema XVII

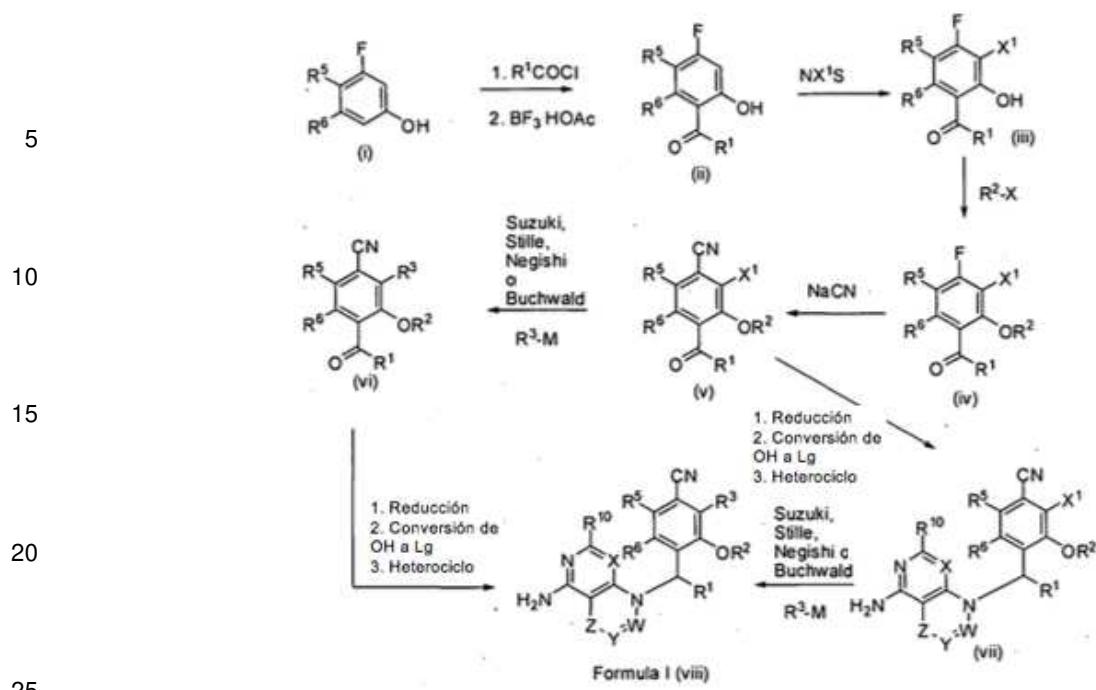


20

Los compuestos de Fórmula I, donde $R^4=F$ o CN , se pueden formar como se muestra en el esquema XVIII. El compuesto (i) puede acilarse con un reactivo de acilación adecuado (por ejemplo, R^1-COCl) para formar un éster que se puede reorganizar en condiciones de ácido de Lewis (por ejemplo, BF_3 complejo/ $HOAc$) para proporcionar cetona (ii). La cetona (ii) se puede halogenar con *N*-clorosuccinamida, *N*-bromosuccinamida o *N*-yodosuccinamida para dar fenol (iii), donde $X_1=Cl$, Br , o I . El compuesto (iii) puede ser alquilado (por ejemplo, R^2-X y una base, tal como NaH o Na_2CO_3 , o en condiciones de Mitsunobu) para proporcionar el éter (iv). El grupo fluoro de (iv) puede ser desplazado (por ejemplo, con $NaCN$ o KCN) para dar derivado de ciano (v). El grupo halo de (v) se puede acoplar a R^3-M , en donde M es un ácido borónico, éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, R^3-M es 30 $R^3-B(OH)_2$, $R^3-Sn(Bu)_4$, o $Zn-R^3$, bajo condiciones de Suzuki estándar o condiciones de Stille estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (por ejemplo, un bicarbonato o base de carbonato) o condiciones estándar Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)), para dar un derivado de fórmula (VI). Alternativamente, R^3-M puede ser una amina cíclica (donde M es H y unido al nitrógeno de la amina) y se acopla al compuesto (V) por calentamiento en la base o en condiciones de Buchwald (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (por ejemplo, una base alcóxida)) para dar la cetona (VI). La reducción de la cetona (VI) con un reactivo adecuado, tal como tetrahidroborato de sodio o el reactivo de Corey CBS puede proporcionar el alcohol que puede ser convertido a un cojinete de un grupo saliente derivado, (por ejemplo, LG es cloruro a través de la reacción con cloruro de cianuro o mesilato mediante reacción con anhídrido metanosulfónico) y después se hace reaccionar con un heterociclo apropiado (por ejemplo, 3-metilo-¹H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amino o 4-aminopirido[2,3-d]pirimidina-5(8H)-ona) en condiciones básicas (por ejemplo, NaH o $CSCO_3$ o K_2CO_3) para dar un compuesto de Fórmula I (viii). Alternativamente, los dos últimos pasos se pueden invertir para que la cetona (V) pueda reducirse para dar un alcohol que se convierte en un grupo saliente y se desplaza con el heterociclo primero y después el acoplamiento de Suzuki, Stille, Negishi o Buchwald se lleva a cabo para dar compuestos de Fórmula I (viii). Los derivados fluorados (IV) también se pueden convertir en compuestos de Fórmula I mediante la eliminación de la etapa de cianación en el esquema XVIII.

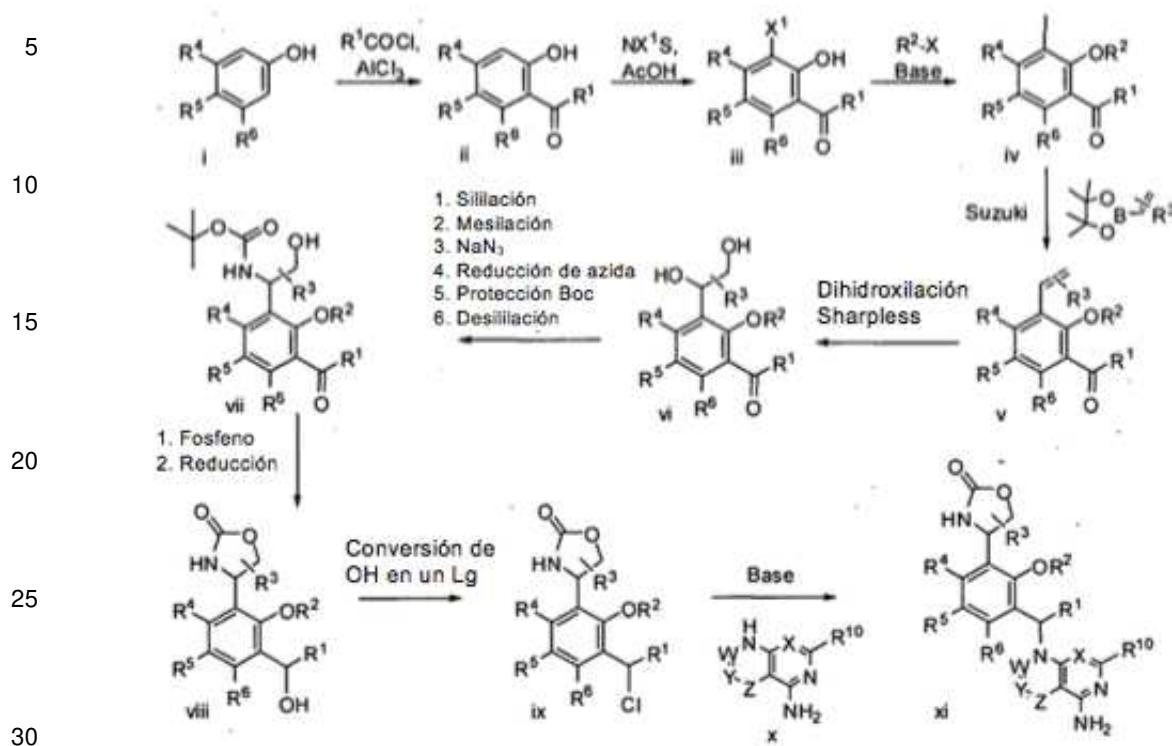
50

Esquema XVIII



Los compuestos de Fórmula I también se pueden formar como se muestra en el esquema XIX. El compuesto (i) puede acilarse con un reactivo de acilación adecuado (por ejemplo, R^1-COCl) para formar un éster que se puede reorganizar en condiciones de ácido de Lewis (por ejemplo, complejo $AlCl_3$ o $BF_3 \cdot HOAc$) para proporcionar cetona (ii). La halogenación de la cetona (ii) utilizando NX^1S (por ejemplo, $NX^1S=N$ -clorosuccinamida, N -bromosuccinamida o N -yodosuccinamida) puede producir el compuesto (iii), donde $X_1=Cl$, Br, o I. El fenol se puede convertir en un éter (iv) utilizando condiciones estándar (por ejemplo, una base inorgánica, tal como K_2CO_3 , y un haluro de alquilo, tal como $Et-I$). El grupo halo de (iv) puede acoplarse a R^3-M , en donde M es un ácido borónico, éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, R^3-M es $R^3-B(OH)_2$, $R^3-Sn(Bu)_4$, o $Zn-R^3$ y R^3 se sustituye u olefina no sustituido, tal como vinilo) bajo condiciones de Suzuki estándar o condiciones estándar de Stille (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio(0), tal como tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base (por ejemplo, un bicarbonato o una base de carbonato) para dar un derivado de fórmula (v). El alqueno se puede dihidroxilar usando condiciones de Sharpless para dar el diol (vi). La mejora de un enantiómero del alcohol secundario se puede lograr usando métodos de dihidroxilación asimétrica de Sharpless estándar. El alcohol secundario se puede convertir en la amina protegida N-Boc a través de un proceso de 6 paso (por ejemplo, siliol de protección (por ejemplo, TBS-Cl y DIEA) del alcohol primario, mesilación del alcohol secundario, el desplazamiento del mesilato con NaN_3 , la reducción de la azida con PH_3P , la protección Boc de la amina primaria resultante y después de la desprotección del grupo protector de siliol en el alcohol primario con TBAF) para dar amino-alcohol (vii). El amino-alcohol (vii) se puede convertir en la oxazolidinona por tratamiento con fosgeno y posterior reducción de la cetona con un reactivo adecuado, tal como tetrahidroborato de sodio o borohidruro de sodio se puede proporcionar al alcohol (VIII) que se puede convertir a un derivado de un grupo saliente (ix) (por ejemplo, Lg es el cloruro a través de la reacción con cloruro de cianuro o mesilato mediante reacción con anhídrido metanosulfónico). Finalmente, el compuesto (ix) se puede hacer reaccionar con un heterocírculo apropiado (x) (por ejemplo, 3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina o 4-aminopirido[2,3-d]pirimidina-5(8H)-ona) en condiciones básicas (por ejemplo, NaH o CS_2CO_3 o K_2CO_3) para dar un compuesto de Fórmula I (xi).

Esquema XIX

**Métodos**

35 Los compuestos de la invención pueden modular la actividad de una o más de varias quinasas que incluyen, por ejemplo, 3-quinasas de fosfonoisitido (PI3K). El término "modular" significa que se refiere a la capacidad de aumentar o disminuir la actividad de uno o más miembros de la familia de PI3K. De acuerdo con ello, los compuestos de la invención se pueden utilizar en métodos para modular una PI3K poniendo en contacto la PI3K con uno cualquiera o más de los compuestos o composiciones descritas en este documento. En algunas 40 realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores de una o más PI3Ks. En realizaciones adicionales, los compuestos de la invención se pueden usar para modular la actividad de una PI3K en un individuo en necesidad de modulación del receptor mediante la administración de una cantidad moduladora de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, de modulación es la inhibición.

45 Dado que el crecimiento de células de cáncer y la supervivencia se ve afectada por múltiples vías de señalización, la presente invención es útil para el tratamiento de estados de enfermedad caracterizados por mutantes de quinasa resistentes a los fármacos. Además, los diferentes inhibidores de la quinasa, que muestran diferentes preferencias en las quinasas de las que modulan las actividades, se pueden usar en combinación. Este 50 enfoque podría ser muy eficiente en el tratamiento de estados de enfermedad por la orientación hacia múltiples vías de señalización, reducir la probabilidad de resistencia a fármacos derivados en una célula, y reducir la toxicidad de los tratamientos para la enfermedad.

55 Las quinasas a las que los compuestos presentes se unen y/o modulan (por ejemplo, inhiben) incluyen cualquier miembro de la familia PI3K. En algunas realizaciones, la PI3K es PI3K α , PI3K β , PI3K γ , o PI3K δ . En algunas realizaciones, la PI3K es PI3K γ o PI3K δ . En algunas realizaciones, la PI3K es PI3K γ . En algunas realizaciones, la PI3K es PI3K δ . En algunas realizaciones, la PI3K incluye una mutación. Una mutación puede ser una sustitución de un aminoácido por otro, o una delección de uno o más aminoácidos. En tales formas de realización, la mutación puede estar presente en el dominio de quinasa de la PI3K.

60 En algunas realizaciones, más de un compuesto de la invención se usa para inhibir la actividad de una quinasa (por ejemplo, PI3K γ o PI3K δ).

En algunas realizaciones, más de un compuesto de la invención se usa para inhibir más de una quinasa, tal 65 como al menos dos quinasas (por ejemplo, PI3K γ y PI3K δ).

En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos se utiliza en combinación con otro inhibidor de la quinasa para inhibir la actividad de una quinasa (por ejemplo, PI3K γ o PI3K δ).

5 En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos se utiliza en combinación con otro inhibidor de la quinasa para inhibir la actividad de más de una quinasa (por ejemplo, PI3K γ o PI3K δ), tales como al menos dos quinasas.

10 Los compuestos de la invención pueden ser selectivos. Por "selectivos" se entiende que el compuesto se une a o inhibe una quinasa con mayor afinidad o potencia, respectivamente, en comparación con al menos otra quinasa. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de PI3K γ o PI3K δ sobre PI3K α y/o PI3K β . En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de PI3K δ (por ejemplo, más de PI3K α , PI3K β y PI3K γ). En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de PI3K γ (por ejemplo, sobre PI3K α , PI3K β y PI3K δ). En algunas realizaciones, la selectividad puede ser al menos aproximadamente 2 veces, 5 veces, 10 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos aproximadamente 100 veces, al menos aproximadamente 200 veces, al menos aproximadamente 500 veces o al menos aproximadamente 1000 veces. La selectividad puede ser medida por métodos de rutina en la técnica. En algunas realizaciones, la selectividad se puede probar a la concentración Km ATP de cada enzima. En algunas realizaciones, la selectividad de los compuestos de la invención se puede determinar mediante ensayos celulares asociados con especial actividad de la quinasa PI3K.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a métodos de tratamiento de una quinasa (tal como PI3K)- enfermedad asociada o trastorno en un individuo (por ejemplo, paciente) mediante la administración del individuo en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz o dosis de uno o más compuestos de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. Una enfermedad asociada a PI3K puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que está directa o indirectamente ligado a la expresión o actividad de la PI3K, incluyendo la sobreexpresión y/o los niveles de actividad anormales. En algunas formas de realización, la enfermedad puede estar relacionada con Akt (quinasa de proteína B), mamíferos objetivo de rapamicina (mTOR), o fosfonoisitido-quinasa dependiente de 1 (PDK1). En algunas realizaciones, la enfermedad relacionada con el mTOR puede ser la inflamación, aterosclerosis, psoriasis, reestenosis, hipertrofia prostática benigna, trastornos óseos, 30 pancreatitis, angiogénesis, retinopatía diabética, aterosclerosis, artritis, trastornos inmunológicos, enfermedades del riñón o cáncer. Una enfermedad asociada a PI3K también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que se puede prevenir, mejorado, o se cura mediante la modulación de la actividad de PI3K. En algunas realizaciones, la enfermedad se caracteriza por la actividad anormal de PI3K. En algunas realizaciones, la enfermedad se caracteriza por PI3K mutante. En tales formas de realización, la mutación puede estar presente en el 35 dominio de quinasa de PI3K.

40 Los ejemplos de enfermedades asociadas a PI3K incluyen enfermedades de base inmunológica que involucran el sistema, incluyendo, por ejemplo, la artritis reumatoide, el asma, las alergias, la glomerulonefritis, lupus o la inflamación relacionada con alguno de los anteriores.

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

50 En algunas realizaciones, el cáncer hematológico es la leucemia mieloblástica aguda (LMA) o leucemia mieloide crónica (LMC), o linfoma de células B.

Otros ejemplos de enfermedades asociadas a PI3K incluyen enfermedades pulmonares como la lesión pulmonar aguda (LPA) y el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA).

55 Otros ejemplos de enfermedades PI3K asociadas incluyen la osteoartritis, la restenosis, la aterosclerosis, los trastornos óseos, artritis, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia prostática benigna, inflamación, angiogénesis, pancreatitis, enfermedad renal, enfermedad inflamatoria intestinal, miastenia gravis, esclerosis múltiple, o el síndrome de Sjögren, y similares.

60 Tal como se utiliza aquí, el término "poner en contacto" se refiere a la relación de las fracciones indicadas en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" una PI3K con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, tal como un humano, que tiene una PI3K, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la PI3K.

Tal como se utiliza aquí, el término "individuo" o "paciente", se usa indistintamente, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos, o primates, y más preferiblemente seres humanos.

65 Tal como se utiliza aquí, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de

compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que está siendo buscada en un tejido, sistema, animal, individuo o humano por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico. En algunas realizaciones, la dosis del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrada a un paciente o individuo es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 g, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 1 mg a 50 mg, o aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg.

Tal como se utiliza aquí, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a uno o más de (1) la prevención de la enfermedad; por ejemplo, la prevención de una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, condición o trastorno pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad; (2) la inhibición de la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología); y (3) la mejora de la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, revirtiendo la patología y/o sintomatología), tales como la disminución de la gravedad de la enfermedad.

Terapias de combinación

Uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, así como Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK (por ejemplo, JAK1 o JAK2), c-MET, VEGFR, PDGFR, cKit, IGF-1R, RAF, FAK, Akt mTOR, PIM, e inhibidores de quinasa AKT (por ejemplo, AKT1, AKT2, o AKT3) tales como, por ejemplo, los descritos en el documento WO 2006/056399, u otros agentes tales como, anticuerpos terapéuticos se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades de PI3K-asociado, trastornos o condiciones. Uno o más agentes farmacéuticos adicionales se pueden administrar a un paciente simultáneamente o secuencialmente.

Los anticuerpos de ejemplo para su uso en la terapia de combinación incluyen, pero no se limitan a trastuzumab (por ejemplo, anti-HER2), ranibizumab (por ejemplo, anti-VEGF-A), Bevacizumab (nombre comercial Avastina, por ejemplo, anti-VEGF, Panitumumab (por ejemplo, anti-EGFR), cetuximab (por ejemplo, anti-EGFR), Rituximab (anti-CD20) y los anticuerpos dirigidos a c-MET.

Uno o más de los siguientes agentes se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención y se presentan como una lista no limitante: un agente citostático, cisplatino, doxorubicina, taxotere, taxol, etopósido, irinotecan, AMPctostar, topotecano, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa, Tarceva, anticuerpos para EGFR, GleevecTM, intrón, ara-C, adriamicina, citoxán, gemcitabina, mostaza de uracilo, clormetina, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilenmelamina, trietilenofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludar unabina, oxaliplatin, leucovirin, ELOXATINTM, pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitramicina, desoxicofomicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, tenipósido 17.alpha.-etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, megestrolacetato, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotriuraniseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, cisplatino, carboplatino, hidroxiurea, amsacrina, procarbazina, mitotano, mitoxantrona, levamisol, navelbeno, anastrazol, letrazol, capecitabina, relaxafina, droloxafina, hexametilmelamina, avastina, herceptina, bexxar, velcada, zevalina, trisenox, xeloda, vinorelbina, porfímero, erbitux, liposomal, tiotepa, altretamina, melfalán, trastuzumab, lerozol, fulvestrant, exemestano, fulvestrant, ifosfamida, rituximab, C225, campath, clofarabina, cladribina, afidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabina, Sml1, fludarabina, pentostatina, triapina, didox, trimodox, amidox, 3-AP, MDL-101731, y bendamustina (Treanda).

Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen inhibidores de proteosoma (por ejemplo, bortezomib), talidomida, revlimid, y agentes perjudiciales para ADN tales como melfalán, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina, y similares.

Ejemplos de esteroides incluyen coriticoesteroides como la dexametasona o prednisona.

Los inhibidores de ejemplo Bcr-Abl incluyen los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de los géneros y especies descritos en las patentes de EE.UU. N° 5.521.184, WO 04/005281, y número de series de EE.UU. 60/578.491.

Ejemplos de inhibidores adecuados Flt-3 incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en el documento WO 03/037347, WO 03/099771, y WO 04/046120.

Los inhibidores de RAF adecuados ejemplares incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en el documento WO 00/09495 y WO 05/028444.

5 Los inhibidores de FAK adecuados ejemplares incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en el documento WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 y WO 01/014402.

10 Los inhibidores de mTOR adecuados ejemplares incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en el documento WO 2011/025889.

15 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con uno o más de otros inhibidores de quinasa incluyendo imatinib, en particular para el tratamiento de pacientes resistentes a imatinib u otros inhibidores de la quinasa.

15 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden utilizar en combinación con un agente quimioterapéutico en el tratamiento de cáncer, como el mieloma múltiple, y puede mejorar la respuesta al tratamiento en comparación con la respuesta al agente quimioterapéutico solo, sin exacerbación de sus efectos tóxicos. Los ejemplos de agentes farmacéuticos adicionales que se utilizan en el tratamiento de mieloma múltiple, 20 por ejemplo, pueden incluir, sin limitación, melfalán, melfalán más prednisona [MP], doxorrubicina, dexametasona, y velcada (bortezomib). Otros agentes adicionales usados en el tratamiento del mieloma múltiple incluyen Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK inhibidores de la quinasa. Los efectos aditivos o sinérgicos son resultados deseables de la combinación de un inhibidor de PI3K de la presente invención con un agente adicional. Más aún, la resistencia de células de mieloma múltiple a agentes tales como la dexametasona pueden ser reversible tras el tratamiento con el 25 inhibidor de PI3K de la presente invención. Los agentes se pueden combinar con el presente compuesto en una forma de dosificación única o continua, o los agentes se pueden administrar simultáneamente o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

30 En algunas realizaciones, un corticosteroide tal como dexametasona se administra a un paciente en combinación con los compuestos de la invención donde se administra la dexametasona de forma intermitente en lugar de continua.

35 En algunas realizaciones adicionales, las combinaciones de los compuestos de la invención con otros agentes terapéuticos se pueden administrar a un paciente antes de, durante, y/o después de un trasplante de médula ósea o trasplante de célula.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

40 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención se pueden administrar en la forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y se pueden administrar por una variedad de rutas, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y a las membranas mucosas incluyendo administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (p.ej., por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral 45 o parenteral. La administración parenteral incluye la administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular intraperitoneal o inyección o infusión; o intracraneal, p.ej., administración intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis de bolo, o puede ser, por ejemplo, una bomba de perfusión continua. Las composiciones farmacéuticas y formulaciones para la administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizaciones, líquidos y polvos. 50 Los vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables. Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (excipientes). En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración tópica. Al hacer las composiciones de la invención, el ingrediente activo se mezcla 55 típicamente con un excipiente, se diluye mediante un excipiente o se encierra dentro de un portador tal en la forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel, u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido, o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, 60 elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos envasados estériles.

65 En la preparación de una formulación, el compuesto activo se puede moler para proporcionar el tamaño de partícula apropiada antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse hasta un tamaño de partícula de malla inferior a 200. Si el compuesto activo es

sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo malla de aproximadamente 40 de.

5 Los compuestos de la invención pueden molerse usando procedimientos de molienda conocidos tales como molienda en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulaciones. Preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la invención se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, véase. Nº de aplicación internacional WO 2002/000196.

10 Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, esteарато de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; emulsionantes y agentes de suspensión; agentes tales como metilo- y propilhidroxi-benzoatos de conservación; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención se pueden formular de modo que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

20 Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg (1 g), más habitualmente de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

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

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

35 En algunas realizaciones, las composiciones de la invención contienen de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo. Un experto en la técnica apreciará que esto representa composiciones que contienen aproximadamente 500 a aproximadamente 550, aproximadamente 550 a aproximadamente 600, aproximadamente 600 a aproximadamente 650, aproximadamente 650 a aproximadamente 700, aproximadamente 700 a aproximadamente 750, aproximadamente 750 a aproximadamente 800, aproximadamente 800 a aproximadamente 850, aproximadamente 850 a aproximadamente 900, aproximadamente 900 a aproximadamente 950, o aproximadamente 950 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo.

40 Las dosis similares se pueden usar de los compuestos descritos en este documento en los métodos y usos de la invención.

45 El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad de compuesto realmente administrada será normalmente determinada por un médico, según las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y la respuesta del paciente, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

50 Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo normalmente se dispersa uniformemente por toda la composición de manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o componerse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Una variedad de materiales se pueden utilizar para tales capas entéricas o recubrimientos, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden incorporar para administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes farmacéuticamente aceptables, acuosos o orgánicos, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados tal como se describe *supra*. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser inhaladas directamente del dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización se puede unir a una máscara facial, tienda o máquina de respiración de presión positiva intermitente. Composiciones de solución, suspensión, o polvo se pueden administrar vía oral o nasal desde dispositivos que suministran la formulación de una manera apropiada.

Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más vehículos convencionales. En algunas realizaciones, los ungüentos pueden contener agua y uno o más vehículos hidrófobos seleccionados de, por ejemplo, parafina líquida, éter de alquilo de polioxietileno, propilenglicol, vaselina blanca, y similares. Composiciones portadoras de cremas se pueden basar en agua en combinación con glicerol y uno o más de otros componentes, por ejemplo glicerinamonostearato, PEG-glycerinamonostearato y alcohol cetilestearílico. Los geles pueden formularse usando alcohol isopropílico y agua, adecuadamente en combinación con otros componentes tales como, por ejemplo, glicerol, celulosa de hidroxietilo, y similares. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas contienen por lo menos aproximadamente 0,1, al menos aproximadamente 0,25, al menos aproximadamente 0,5, al menos aproximadamente 1, al menos aproximadamente 2, o al menos aproximadamente 5% en peso del compuesto de la invención. Las formulaciones tópicas se pueden envasar convenientemente en tubos de, por ejemplo, 100 g que están opcionalmente asociadas con las instrucciones para el tratamiento de la indicación de selección, por ejemplo, psoriasis u otra condición de la piel.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que está siendo administrado, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la condición de la enfermedad que se está tratando, así como por el juicio del médico a cargo dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, peso y estado general del paciente, y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en la forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden filtrarse de forma estéril. Las soluciones acuosas se pueden envasar para su uso, o liofilizarse, la preparación liofilizada siendo combinada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuesto típicamente estará entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y lo más preferiblemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, portadores o estabilizadores anteriores resultará en la formación de sales de productos farmacéuticos.

La dosis terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se aplica el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el juicio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de un nº de factores que incluyen la dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en una solución de tampón fisiológica acuosa que contiene aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% w/v del compuesto para la administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. La dosis es probable que dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno,

el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente, y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba *in vitro* de modelo o de animales.

5 Las composiciones de la invención pueden incluir además uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como un agente quimioterapéutico, un esteroide, un compuesto anti-inflamatorio, o inmunosupresor, enumerándose ejemplos de los cuales en este documento.

10 *Compuestos marcados y métodos de ensayo*

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos marcados de la invención (radio-etiquetados, etiquetados de modo fluorescentes, etc.) que serían útiles no sólo en las técnicas de imagen, sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, por localizar y cuantificar PI3K en muestras de tejido, incluyendo tejido humano, y para identificar ligandos de PI3K por la unión de inhibición de un compuesto marcado. En consecuencia, la 15 presente invención incluye ensayos de PI3K que contienen dichos compuestos marcados.

20 La presente invención incluye además compuestos de la invención marcados isotópicamente. Un compuesto etiquetado "isotópicamente" o "radio-marcado" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos están reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o nº másico diferente de la masa atómica o nº másico normalmente encontrado en la naturaleza (*es decir*, de origen natural). Radionucleidos adecuados que pueden incorporarse en compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a ³H (también escrito como T de tritio), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I y ¹³¹I. El radionúclido que se incorpora en los compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica del compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para el etiquetado *in vitro* PI3K y ensayos de competencia, los compuestos que incorporan ³H, ¹⁴C, ⁸²Br, ¹²⁵I, ¹³¹I, o ³⁵S, en general serán los más útiles. Para las aplicaciones de radio-imagen ¹¹C, ¹⁸F, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br o ⁷⁷Br generalmente serán más útiles.

30 Se entiende que un "compuesto marcado" o "radiomarcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionucleido. En algunas realizaciones el radionucleido se selecciona del grupo que consiste en ³H, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³⁵S y ⁸²Br. En algunas realizaciones, uno o más átomos de H para cualquier compuesto descrito en este documento es reemplazado cada uno por un átomo de deuterio.

35 La presente invención puede incluir, además, métodos sintéticos para la incorporación de radioisótopos en compuestos de la invención. Los métodos sintéticos para la incorporación de radioisótopos en compuestos orgánicos son bien conocidos en la técnica, y un experto ordinario en la técnica reconocerán fácilmente los métodos aplicables para los compuestos de invención.

40 Un compuesto marcado de la invención se puede utilizar en un ensayo de cribado para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto recién sintetizado o identificado (*es decir*, compuesto de ensayo) que se etiqueta puede evaluarse por su capacidad de unir una PI3K mediante el control de su variación de la concentración al ponerse en contacto con la PI3K, a través del seguimiento de la etiqueta. Por ejemplo, un compuesto de ensayo (marcado) puede evaluarse por su capacidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a una PI3K (*es decir*, compuesto estándar). De acuerdo con ello, la capacidad de un compuesto de ensayo para competir con el compuesto estándar para la unión a la PI3K se correlaciona directamente con su afinidad de unión. A la inversa, en algunos otros ensayos de selección, el compuesto estándar se marca y los compuestos de ensayo no se marcan. En consecuencia, la concentración del compuesto estándar marcado se controla con el fin de evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de ensayo, y la afinidad de unión relativa del compuesto de ensayo se determinó de este modo.

50 *Kits*

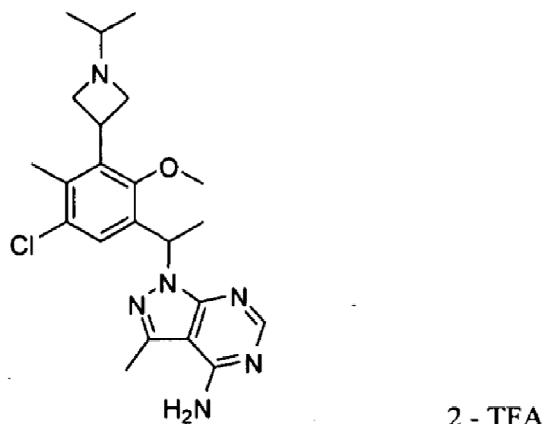
55 La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas a PI3K o trastornos, como el cáncer, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Tales kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de los diversos componentes del kit farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. Instrucciones, ya sea como insertos o como etiquetas, que indican cantidades de los componentes a administrarse, directrices para la administración y/o directrices para mezclar los componentes, pueden también incluirse en el kit.

60 La invención se describe con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos, y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una diversidad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados. Los compuestos de los ejemplos se han demostrado inhibidores de PI3K de acuerdo con al menos un ensayo descrito en el presente documento.

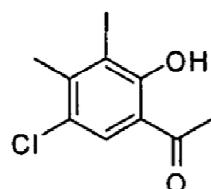
EJEMPLOS

Los compuestos ejemplares a continuación que contienen uno o más centros quirales se obtuvieron en forma de racemato o en forma de mezclas isoméricas, a menos que se especifique lo contrario. La estequiometría de sal que se indica para cualquiera de los productos a continuación es sólo para indicar estequiometría probable, y no debe interpretarse que excluye la posible formación de sales en otras estequiométrias. Las abreviaturas "h" y "min" se refieren a las horas y minutos, respectivamente.

Ejemplo de Referencia 1 1-[1-[5-cloro-3-(1-isopropilazetidina-3-il)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina bis(trifluoroacetato)

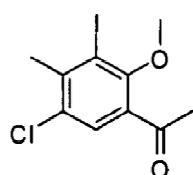


30 *Paso 1. 1-(5-cloro-2-hidroxi-3-yodo-4-metilfenilo)etanona*



A una solución agitada de 1-(2-hidroxi-4-metilfenilo 5-cloro)etanona (de Oakwood, 50,0 g, 271 mmol) en ácido acético (300 ml) se añadió N-yodosuccinimida (73,1 g, 325 mmol) y la mezcla resultante se agitó en una manta de calentamiento entre 60 ~ 80°C de más de 3,5 horas enfriada después a temperatura ambiente y agitada durante la noche. Se añadió agua (500 ml) a la mezcla en porciones, lo que causó la formación de un sólido oscuro. Despues de agitarse durante 10 minutos, los sólidos se filtraron, lavándose con agua adicional. La luz a los sólidos de color marrón oscuro se secó bajo vacío durante 4 horas, a continuación se secó al aire durante el fin de semana para dar 81,3 g (97%) del producto deseado. CLEM calculado para $C_9H_9ClO_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 310,9; Encontrado: 311,0. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 13,21 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,63 (s, 3H) ppm.

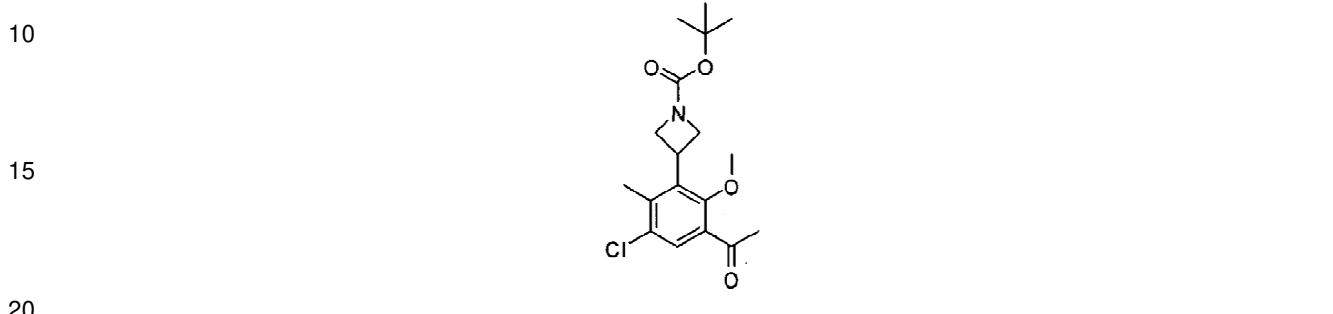
Paso 2. 1-(5-cloro-3-yodo-2-metoxi-4-metilfenilo)etanona



65 Se añadió carbonato potásico (72,4 g, 524 mmol) a una mezcla de 1-(5-cloro-2-hidroxi-3-yodo-4-metilfenilo)etanona (81,3 g, 262 mmol) e ioduro de metilo (19,6 ml, 314 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (250 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (500 ml) y se agitó durante 15 minutos.

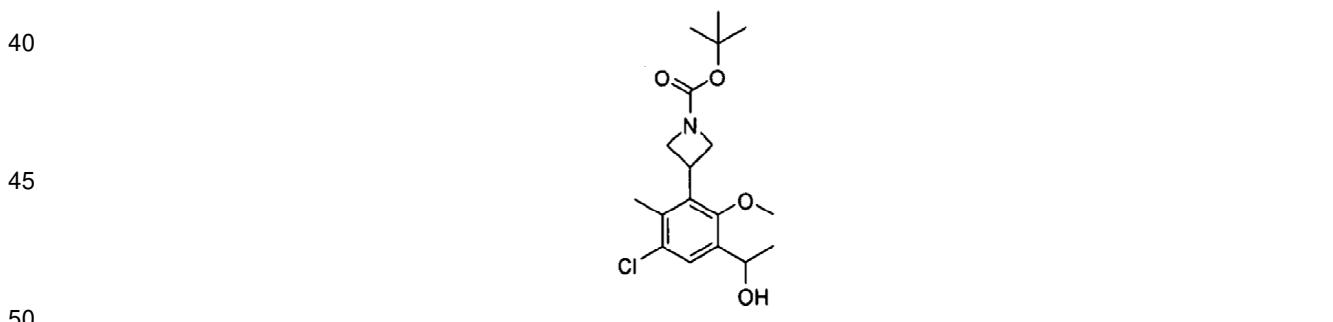
Los sólidos oscuros se filtraron y secaron a vacío para dar 42,3 g del producto deseado. El filtrado se extrajo con EtOAc (4x). Los filtrados combinados se lavaron con agua (2x) y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. Los sólidos se secaron a vacío para dar un 37,2 g adicional del producto deseado. El producto se utilizó sin purificación adicional. CLEM calculado para $C_{10}H_{11}ClO_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 324,9; Encontrado: 325,0. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,62 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,62 (s, 3H) ppm.

5 **Paso 3. 3-(3-acetilo- 5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)azetidina-1-carboxilato**



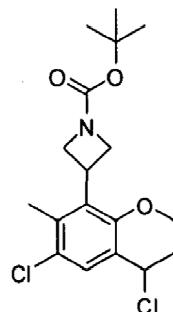
(1,71 g, 26,2 mmol) se suspendió en Cinc *N,N*-dimetilformamida (45,0 ml) y 1,2-dibromoetano (210 m se añadió L, 2,5 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 10 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. Clorotrimetilsilano (330 m L, 2,6 mmol) se añadió y se agitó a 60°C durante 10 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. Una solución *terc-Butilo* 3-yodoazetidina-1-carboxilato (de Oakwood, 6,25 g, 22,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5,0 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. 1-(5-cloro-3-yodo-2-metoxi-4-metilfenilo)etanona (5,00 g, 15,4 mmol), tri-(2-furilo)fosfina (358 mg, 1,54 mmol), y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,70 g, 0,77 mmol) se añadieron en el orden y la mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo ($EtOAc$) y solución *sat.* NH_4Cl . Las capas se separaron y la acuosa se extrajo adicionalmente con $EtOAc$ (2x). Los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0-30% de $EtOAc$ en hexanos para dar 3,0 g (55%) del producto deseado como un sólido naranja. CLEM calculado para $C_{18}H_{24}ClNO_4Na$ ($M+Na$) $^+$: m/z = 376,1; Encontrado: 376,0. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,52 (s, 1H), 4,32, (m, 2H), 4,16 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,45 (s, 9H) ppm.

35 **Paso 4. *terc-Butilo* 3-[3-cloro-5-(1-hidroxietilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato**



55 A una solución *terc-butilo* 3-(3-acetilo-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)azetidina-1-carboxilato (1,3 g, 3,7 mmol) en metanol (20 ml), agitándose a 0°C, se añadió tetrahidroborato de sodio (0,167 g, 4,41 mmol). La mezcla se agitó a 0 ~5°C durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con $EtOAc$ (3x). Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar 1,3 g (100%) del producto deseado. CLEM calculado para $C_{18}H_{26}ClNO_4Na$ ($M+Na$) $^+$: m/z = 378,2; Encontrado: 378,1. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,37 (s, 1H), 5,10 (q, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,14 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,48 (d, 3H), 1,44 (s, 9H) ppm.

Paso 5. terc-Butilo 3-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato



5

10

15

20

25

El cloruro cianúrico (de Aldrich, 1,22 g, 6,62 mmol) se pesó en un matraz y se añadió *N,N*-dimetilformamida (0,512 ml, 6,62 mmol). Después de agitarse durante unos pocos minutos una solución de terc-*Butilo 3-[3-cloro-5-(1-hidroxietilo)-6- metoxi-2-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato* (1,5 g, 4,2 mmol) se añadió en cloruro de metileno (30 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua, y después se diluyó con diclorometano. Las capas se separaron y los extractos orgánicos se lavaron con solución sat. NaHCO₃, agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0-35% de EtOAc en hexanos para dar el producto deseado (1,36 g, 86%). CLEM calculado para C₁₃H₁₇CINO (M-Cl-Boc+H)⁺: m/z = 238,1; Encontrado: 238,1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,46 (s, 1H), 5,44, (q, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,18 a 4,10 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,79 (d, 3H), 1,44 (s, 9H) ppm.

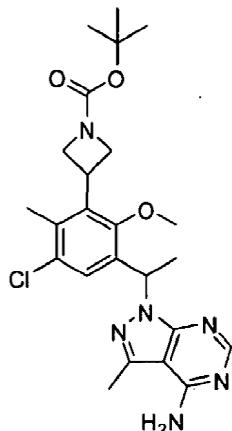
*Paso 6. 3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato*

30

35

40

45

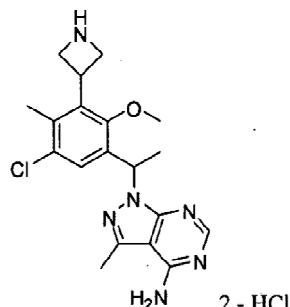


A temperatura ambiente, hidruro de sodio (0,32 g, 8,0 mmol) se añadió a una suspensión de 3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amino (de ChemBridge, 0,59 g, 4,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos de tiempo durante el cual la suspensión se convirtió en una solución casi clara. A la mezcla resultante se añadió una solución terc-*Butilo 3-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato* (1,35 g, 3,61 mmol, a partir del ejemplo 1, paso 5) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante la noche. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice, se eluyó con MeOH al 0-10% en diclorometano para dar 1,03 g (59%) del producto deseado como una goma amarilla. Los productos racémicos se aplicaron sobre una columna Phenomenex Lux-Cellulose 2 (21.1x250 mm, tamaño de partícula de 5 micras), eluyendo con 10% de etanol en hexanos a un caudal de 18 mL/min, 4 mg/inyección, para proporcionar dos enantiómeros. El tiempo de retención del primer pico era 8,34 min y el tiempo de retención para el segundo pico era 10,92 min. Pico 1 (463 mg), CLEM calculado para C₂₄H₃₂CIN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 487,2; Encontrado: 487,1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,21 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,30, (q, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,17 ~4,00 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,76 (d, 3H), 1,37 (s, 9H) ppm.

65

Paso 7. 1-[1-(3-Azetidina-3-il-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo) et hyl]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4 diclorhidrato de amina

5



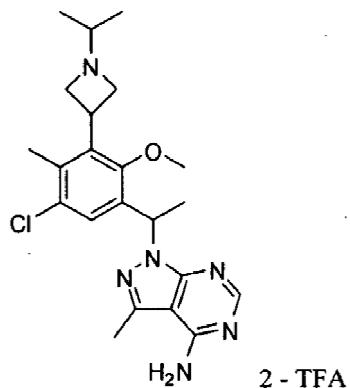
10

15

A una solución terc-*Butilo* 3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}azetidina-1-carboxilato (318 mg, 0,653 mmol) (pico 1 del anterior) en cloruro de metileno (3,2 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (1,6 ml, 6,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos. Los disolventes se evaporaron y el residuo se secó a vacío para dar 0,30 g del producto deseado como la sal de bis-HCl. CLEM calculado para $C_{19}H_{24}ClN_6O$ ($M+H$)⁺: m/z = 387,2; Encontrado: 387,1.

Paso 8. 1-[1-{5-Ch/oro-3-(1-isopropilo/azetidina-3-il)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina bis(trifluoroacetato)

30



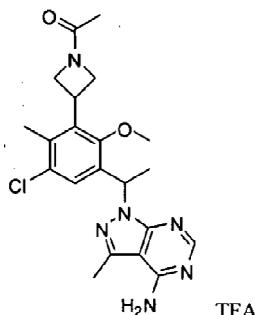
35

40

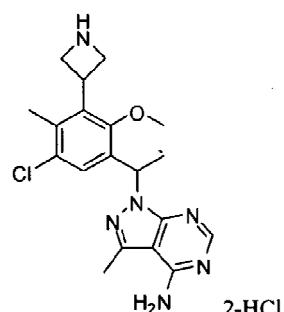
55

A una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina (58 mg, 0,13 mmol), acetona (18,5 μ L, 0,252 mmol) y trietilamina (54,5 μ L, 0,391 mmol) en cloruro de metileno (1,0 ml) se añadió resina de triacetoxiborohidruro de sodio (108 mg, 0,249 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó usando RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 30 mL/min) para dar 50 mg (60%) del producto deseado como sal de TFA. CLEM calculado para $C_{22}H_{30}ClN_6O$ ($M+H$)⁺: m/z = 429,2; Encontrado: 429,1. El producto se aisló en forma de un único enantiómero. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,47 (s, 1H), 7,46 (s, ¹H), 6,29 (q, $J=6,9$ Hz, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,15 (t, $J=9,8$ Hz, 1H), 4,06 (t, $J=9,7$ Hz, 1H), 3,053 (s, 3H), 3,39 ~3,27 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,75 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,11 (dd, $J=6,0$, 3,8 Hz, 6H) ppm.

Ejemplo de Referencia 2 1-[1-[3-(1-Acetiloazetidina-3-il)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-trifluoroacetato de amina

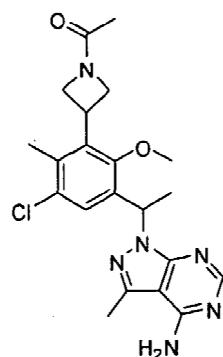


Paso 1. 1-[1-(3-azetidina-3-il)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-diclorhidrato de amina



A una solución de *terc*-Butilo racémico 3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}azetidina-1-carboxilato (146 mg, 0,300 mmol) (intermedio racémico del Ejemplo 1 Paso 6) en cloruro de metíleno (1,5 ml) se añadió cloruro de hidróxeno 4,0 M en 1,4-dioxano (0,75 ml, 3,0 mmol). Despues de agitarse a TA durante 2 h, los disolventes se evaporaron y el residuo resultante se secó a vacío para dar 138 mg del producto deseado como sal de HCl. CLEM calculado para $C_{19}H_{24}ClN_6O$ ($M+H$)⁺: m/z = 387,2; Encontrado: 387,1.

40 Paso 2. 1-[1-[3-(1-Acetiloazetidina-3-il)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-trifluoroacetato de amina



A una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina (20,0 mg, 0,0435 mmol, del Ejemplo 2, paso 1) y trietilamina (30,3 mL, 0,217 mmol) en cloruro de metíleno (0,20 ml) se añadió cloruro de acetilo (6,18 μL, 0,0870 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y el producto bruto se purificó usando RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 30 ml/min) para dar el producto deseado como la sal de TFA. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{21}H_{26}ClN_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 429,2; Encontrado: 429,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,35 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,26 (q, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,28 ~4,20 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,52 (s,

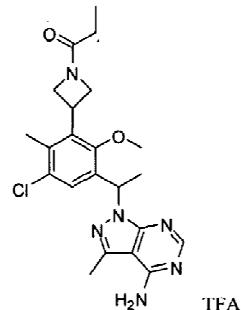
3H), 2,58 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,75 ~1,71 (m, 6H) ppm.

Ejemplo de Referencia 3. 1-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-propionilazetidina-3-il)fenilo]etilo}-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-trifluoroacetato de amina

5

10

15



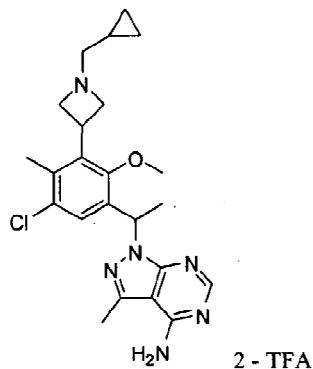
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 2, con cloruro de propanoilo en lugar de cloruro de acetilo. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{22}H_{28}ClN_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 443,2; Encontrado: 443,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,25 (q, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,27 ~4,18 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (q, 2H), 1,72 (d, 3H), 0,93 (t, 3H) ppm.

Ejemplo de Referencia 4. 1-(1-[5-cloro-3-[1-(ciclopropilmetilo)azetidina-3-il]-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo)-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amino bis (trifluoroacetato)

30

35

40



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1, con racémico 1-[1-(3-azetidina-3-il)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina a partir del Ejemplo 2, Paso 1 y ciclopropancarboxaldehído (de Aldrich) en lugar de acetona. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{23}H_{30}ClN_6O$ ($M+H$)⁺: m/z = 441,2; Encontrado: 441,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,06 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,96 (q, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,68 (t, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,45 (d, 3H), 0,64 (m, 1H), 0,24 (m, 2H), 0,01 (m, 2H) ppm.

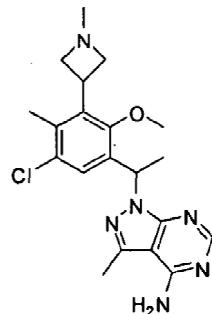
50

Ejemplo de Referencia 5 1-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-metilazetidin-3-il)fenilo]etilo}-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina

55

60

65



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1, con racémico 1-[1-(3-azetidina-3-il-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina a partir del Ejemplo 2, Paso 1 y formaldehído en lugar de acetona. El bruto se purificó mediante RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{20}H_{26}ClN_6O$ ($M+H$)⁺: m/z = 401,2; Encontrado: 401,2.

Ejemplo de Referencia 6. 1-[1-[5-cloro-3-(1-etilo azetidina 3-il)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina

10

15

20

25

30

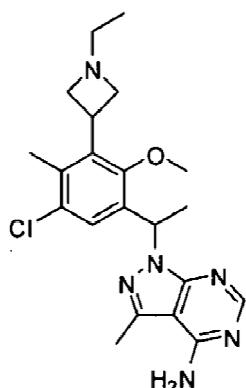
35

40

45

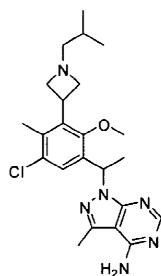
50

60



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1, con racémico 1-[1-(3-azetidina-3-il-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina a partir del Ejemplo 2, Paso 1 y acetaldehído en lugar de acetona. El bruto se purificó mediante RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{21}H_{28}ClN_6O$ ($M+H$)⁺: m/z = 415,2; Encontrado: 415,1.

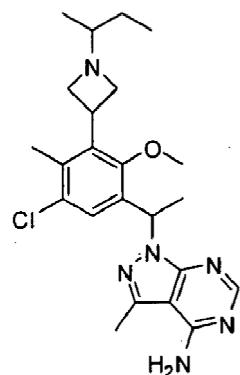
Ejemplo de Referencia 7. 1-[1-[5-cloro-3-(1-isobutylazetidina-3-il)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1, con racémico 1-[1-(3-azetidina-3-il-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina a partir de isobutiraldehído el Ejemplo 2, Paso 1 y en lugar de acetona. El bruto se purificó mediante RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{23}H_{32}ClN_6O$ ($M+H$)⁺: m/z = 443,2; Encontrado: 443,1. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,29 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,37 (q, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,05 (t, 1H), 2,86 (t, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,18 (d, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,82 (d, 3H), 1,62 (m, 1H), 0,89 (d, 6H) ppm.

Ejemplo de Referencia 8. 1-[1-[3-(1-sec-butilazetidina-3-il)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina

5



10

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1, con racémico 1-[1-(3-azetidina-3-il)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina a partir del Ejemplo 2, Paso 1 y 2-butanona en lugar de acetona. El producto bruto se purificó utilizando RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló como una mezcla de diastereómeros. CLEM calculado para $C_{23}H_{32}ClN_6O$ ($M+H$) $^+$: m/z = 443,2; Encontrado: 443,1.

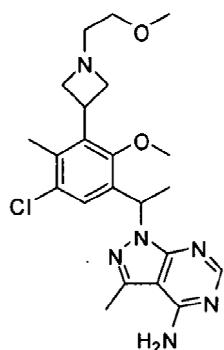
Ejemplo de Referencia 9. 1-(1-[5-cloro-2-metoxi-3-[1-(2-metoxietilo)azetidina-3-il]-4-metilfenilo]etilo)-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina

25

30

35

40

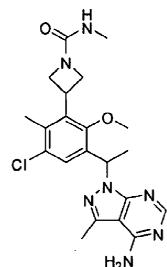


Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1, con racémico 1-[1-(3-azetidina-3-il)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina de metoxiacetaldehído el Ejemplo 2, Paso 1 y en lugar de acetona. El producto bruto se purificó utilizando RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 445,2; Encontrado: 445,2.

Ejemplo de Referencia 10. 3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilo-fenilo]-N-metilazetidina-1-carboxamida

55

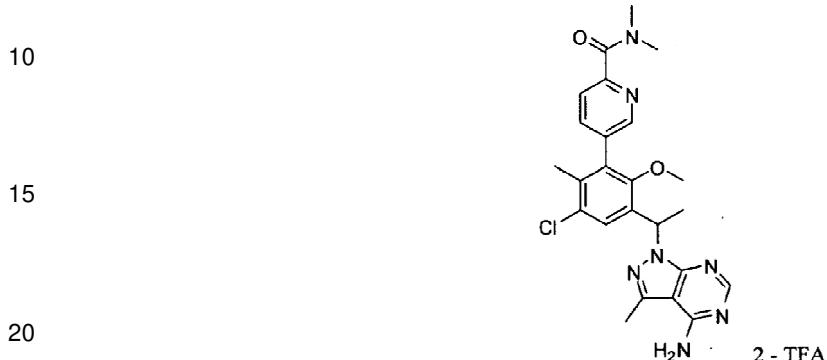
60



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 2, con el isocianato de metilo en lugar de cloruro de acetilo. El producto en bruto se purificó usando RP-HPLC (columna XBridge C18,

eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{21}H_{27}ClN_7O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 444,2; Encontrado: 444,2.

5 **Ejemplo de Referencia 11. 5-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilo-fenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida bis (trifluoroacetato)**



Paso 1. 1-(3-Bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanona



35 Se añadió a una solución agitada de 1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanona (5,00 g, 25,2 mmol, de Oakwood) en ácido acético (100 ml) de N-bromosuccinimida (4,93 g, 27,7 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante 18 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío, después se neutraliza con sat. bicarbonato de sodio, se filtró succinimida insoluble. El filtrado se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y después se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice, aluyendo con 0-50% de EtOAc en hexanos, para dar los productos deseados (2,66 g, 38%). CLEM calculado para $C_{10}H_{11}BrClO_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 277,0; Encontrado: 277,0. 1H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,70 (1H, s), 3,77 (3H, s), 2,57 (3H, s), 2,50 (3H, s) ppm.

40

Paso 2. 5-(3-acetilo- 5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

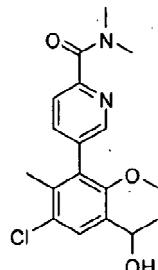


60 A una mezcla de 1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanona (0,38 g, 1,4 mmol) y *N,N*-dimetilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina-2-carboxamida (de Peptech, 0,46 g, 1,6 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml), carbonato de potasio (0,38 g, 2,7 mmol se añadió) en agua (2 ml). La mezcla de reacción se burbujeó con N₂. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)(0)paladio (0,095 g, 0,082 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a 100°C. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado. CLEM calculado para $C_{18}H_{20}ClN_2O_3$ ($M+H$) $^+$: m/z = 347,1; Encontrado: 347,1

65

Paso 3. 5-[3-cloro-5-(1-hidroxietilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

5



10

15

20
20

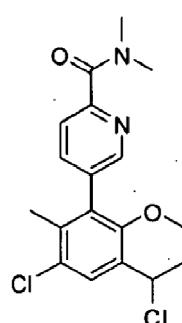
A una solución de 5-(3-acetilo-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (106 mg, 0,306 mmol) en metanol (2 ml) enfriado a 0°C se añadió tetrahidroborato de sodio (14 mg, 0,37 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar el alcohol crudo. CLEM calculado para C₁₈H₂₂CIN₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 349,1; Encontrado: 349,1.

Paso 4. 5-(3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-metoxi-2-metilfenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

25

30

35



40

45

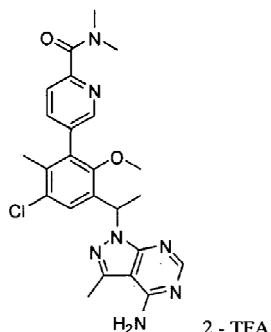
Se añadió cloruro cianúrico (85 mg, 0,46 mmol) a N,N-dimetilformamida (0,036 ml, 0,46 mmol) a temperatura ambiente. Después de la formación de un sólido blanco (10 minutos), se añadió cloruro de metileno (2 ml), seguido de 5-[3-5- cloro (1-hidroxietilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (115 mg, 0,330 mmol, del Ejemplo 11, paso 3). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua, y después se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se lavó con *solución sat.* NaHCO₃, agua y salmuera, después se secó sobre MgSO₄, se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 0-80% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (76 mg, 63%). CLEM calculado para C₁₈H₂₁Cl₂N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 367,1; Encontrado: 367,0.

Paso 5. 5-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo} bis-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (trifluoroacetato)

50

55

60



A una solución de 3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (6,1 mg, 0,041 mmol) en N,Nhidruro de sodio se añadió dimetilformamida (0,4 ml) (60 %, 2,0 mg, 0,082 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 10 minutos. A la mezcla resultante se añadió una solución de 5-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]-*N,N*-dimetilpiridina-2-carboxamida (15,0 mg, 0,0408 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,2 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla en bruto se purificó en RP-HPLC (columna XBridge C₁₈, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de la sal bis-TFA. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para C₂₄H₂₇CIN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 480,2; Encontrado: 480,1.

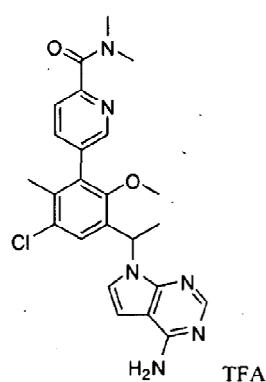
Ejemplo de Referencia 12. 5-{3-[1-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}-*N*, Trifluoroacetato de *N*-dimetilpiridina-2-carboxamida

10

15

20

25



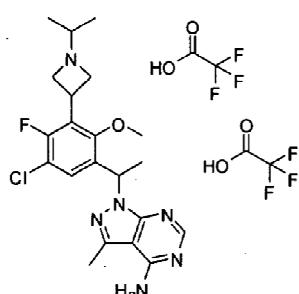
A una mezcla de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-amino sulfato (de Oakwood, 20 mg, 0,086 mmol), carbonato de cesio (42 mg, 0,13 mmol) y yoduro de potasio (en 1,4 mg, 0,0086 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,91 ml) se añadió 5-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]-*N,N*-dimetilpiridina-2-carboxamida (32 mg, 0,086 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 140°C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó en RP-HPLC (columna XBridge C₁₈, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para C₂₄H₂₆CIN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 465,2; Encontrado: 465,1.

Ejemplo de Referencia 13. 1-{1-[5-cloro-4-fluoro-3-(1-isopropilazetidina-3-il)-2-metoxifenilo]etilo}-3-metilo-1H-pirazolo[3,4 bis d]pirimidina-4-amino bis(trifluoroacetato)

40

45

50

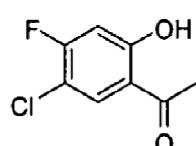


Paso 1. 1-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenilo)etanona

55

60

65



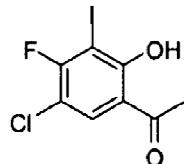
A 4-cloro-3-fluorofenol (de Aldrich, 20 g, 100 mmol) se añadió cloruro de acetilo (14,1 ml, 199 mmol) bajo N₂ con agitación. La mezcla resultante se convirtió en una solución clara a temperatura ambiente de forma rápida y se calentó a 60°C durante 2 horas. A la mezcla resultante se añadió tricloruro de aluminio (25,0 g, 187 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se calentó a 180°C durante 30 minutos. Los sólidos se disolvieron lentamente a alta temperatura. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente mientras que el matraz se agitó con

cuidado para que el sólido forme una capa delgada en el interior del matraz y después se inactivó lentamente con 1,0 N HCl (300 ml) mientras que se enfriaba en un baño de hielo y se agitó durante la noche. El precipitado amarillo se lavó con agua y se secó a vacío para dar el producto deseado como un sólido amarillo (23,8 g), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

Paso 2. 1-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxi-3-yodofenilo)etanona

10



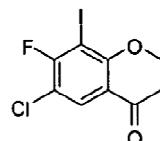
15

Una solución de 1-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenilo)etanona (23,8 g, 126 mmol) en ácido acético (100 ml) se trató con *N*-yodosuccinimida (34,1 g, 151 mmol) y se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc y se inactivó con una solución sat. NaHCO₃ hasta que el burbujeo se detuvo. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar el producto deseado que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

Paso 3. 1-(5-cloro-4-fluoro-3-yodo-2-metoxifenilo)etanona

25



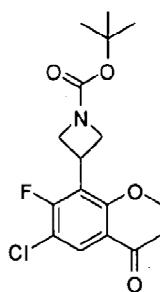
30

1-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxi-3-yodofenilo)etanona (13 g, 41 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (41,3 ml). Se añadió yoduro de metilo (3,9 ml, 62 mmol) seguido de carbonato de potasio (11 g, 83 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, diluido con éter. Las capas orgánicas se separaron y se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (eluyendo con 0-10% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (10 g, 70%). CLEM calculado para C₉H₈ClFIO₂ (M+H)⁺: m/z = 328,9; Encontrado: 328,9.

35

Paso 4. 3-(3-acetilo-5-cloro-6-fluoro-2-metoxifenilo)azetidina-1-carboxilato

40



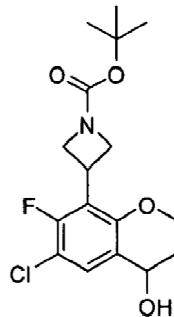
45

50

Cinc (0,682 g, 10,4 mmol) se suspendió con 1,2-dibromoetano (0,0598 ml, 0,694 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (12 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante 10 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió clorotrimetilsilano (0,088 ml, 0,69 mmol) gota a gota y la agitación se continuó durante 1 hora. Una solución terc-Butilo 3-yodoazetidina-1-carboxilato (2,5 g, 8,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) después se añadió y la mezcla se calentó a 40°C durante 1 hora antes de una mezcla de 1-(5-cloro-4-fluoro-3-yodo-2-metoxifenilo)etanona (3,0 g, 9,1 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,16 g, 0,17 mmol) y tri-(2-furilo)fosfina (0,081 g, 0,35 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió después a la temperatura ambiente y se repartió entre éter y solución sat. NH₄Cl. Las capas orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (eluyendo con 0-25% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (0,8 g). CLEM calculado para C₁₁H₂₁CIFNO₄Na (M+Na)⁺: m/z = 380,1; Encontrado: 380,1.

65

Paso 5. 3-[3-cloro-2-fluoro-5-(1-hidroxietilo)-6-metoxifenilo]azetidina-1-carboxilato



5

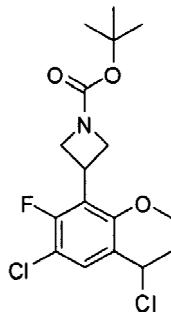
10

15

20

A una solución terc-*Butilo* 3-(3-acetilo-5-cloro-6-fluoro-2-metoxifenilo)azetidina-1-carboxilato (0,17 g, 0,48 mmol) en metanol (3 ml) enfriado a 0°C se añadió tetrahidroborato de sodio (0,022 g, 0,57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar el alcohol en bruto (0,19 g). CLEM calculado para C₁₇H₂₃ClFNO₄Na (M+Na)⁺: m/z = 382,1; Encontrado: 382,0.

Paso 6. 3-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-2-fluoro-6-metoxifenilo]azetidina-1-carboxilato



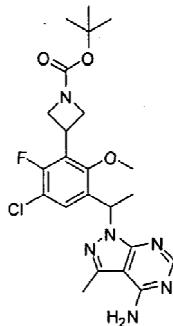
25

30

35

Se añadió cloruro cianúrico (140 mg, 0,78 mmol) a *N,N*-dimetilformamida (0,059 ml, 0,77 mmol) a temperatura ambiente. Después de la formación de un sólido blanco (ca. 10 minutos), cloruro de metíleno (4 ml) se añadió, seguido por terc-*Butilo* 3-[3-cloro-2-fluoro-5-(1-hidroxietilo)-6-metoxifenilo]azetidina-1-carboxilato (197 mg, 0,547 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua, y después se diluyó con diclorometano. Las fases orgánicas se lavaron con *solución sat.* NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 0-30% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (110 mg, 53%).

*Paso 7. 3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-fluoro-2-metoxifenilo]azetidina-1-carboxilato*



50

55

60

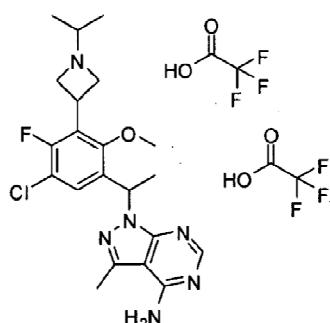
A una solución de 3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amino (7,9 mg, 0,053 mmol) en *N,N*-hidruro de sodio se añadió dimetilformamida (0,6 ml) (60 %, 2,5 mg, 0,11 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla se añadió una solución terc-*Butilo* 3-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-2-fluoro-6-

metoxifenilo]azetidina-1-carboxilato (20 mg, 0,053 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 35°C durante la noche, después se inactivó con agua, se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar el producto deseado que se utilizó en el siguiente paso directamente. CLEM calculado para C₂₃H₂₉ClFN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 491,2; Encontrado: 491,1.

5

Paso 8. 1-[1-[5-cloro-4-fluoro-3-(1-isopropilazetidina-3-il)-2-metoxifenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina bis(trifluoroacetato)

10



15

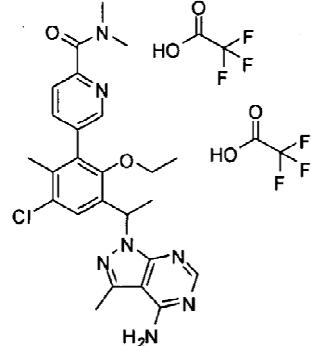
20

Una mezcla *terc-Butilo 3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-fluoro-2-metoxifenilo]azetidina-1-carboxilato* (14 mg, 0,028 mmol) en cloruro de metileno (0,2 ml) se trató con cloruro de 4,0 M de hidrógeno en dioxano (0,2 ml, 0,8 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación, el disolvente se retiró para dar 1-[1-(3-azetidina-3-il-5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina sal de HCl. A una mezcla de sal HCl en bruto en acetonitrilo (0,1 ml)/metanol (0,1 ml)/tetrahidrofurano (0,1 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,6 mmol), seguido de acetona (0,050 ml, 0,68 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (0,030 g, 0,14 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se inactivó y se purificó en RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitriloagua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de TFA. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para C₂₁H₂₇ClFN₆O (M+H)⁺: m/z = 433,2; Encontrado: 433,1.

35

Ejemplo de Referencia 14. 5-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida bis (trifluoroacetato)

40



45

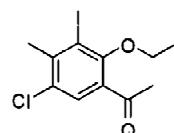
50

55

Paso 1. 1-(5-cloro-2-etoxy-3-yodo-4-metilfenilo)etanona

55

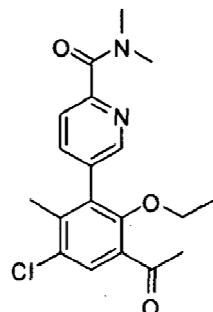
60



1-(5-cloro-2-hidroxi-3-yodo-4-metilfenilo)etanona (18,9 g, 60,9 mmol) (del Ejemplo 1, Paso 1) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (60,8 ml). Se añadió yodoetano (7,3 ml, 91 mmol) seguido de carbonato de potasio (17 g, 120 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con

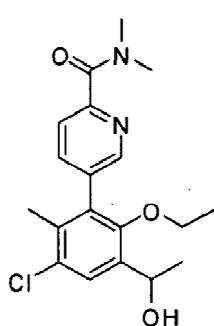
éter. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (eluyendo con 0-10% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (18,9 g, 91,7%). CLEM calculado para $C_{11}H_{13}ClO_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 339,0; Encontrado: 339,0.

5 *Paso 2. 5-(3-acetilo-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida*



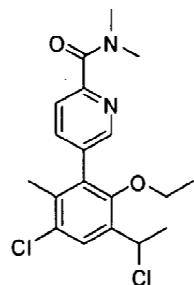
10 A una mezcla de 1-(5-cloro-2-etoxy-3-yodo-4-metilfenilo)etanona (0,69 g, 2,0 mmol) y *N,N*-dimetilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina-2-carboxamida (0,68 g, 2,4 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), carbonato de potasio (0,56 g, 4,1 mmol) en agua se añadió (3 ml, 200 mmol). La reacción se burbujeó con N_2 . Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) se añadió (0,24 g, 0,20 mmol) y N_2 se burbujeó. La reacción se agitó durante la noche a 95°C. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (eluyendo con 0-90% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (0,6 g, 82%). CLEM calculado para $C_{19}H_{22}ClN_2O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 361,1; Encontrado: 361,0.

15 *Paso 3. 5-[3-cloro-6-etoxy-5-(1-hidroxietilo)-2-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida*



20 A una solución de 5-(3-acetilo-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo)-*N,N*-dimetilpiridina-2-carboxamida (0,60 g, 1,7 mmol) en metanol (10 ml) enfriado a 0°C se añadió tetrahidroborato de sodio (0,075 g, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc. Los extractos se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar el alcohol en bruto (0,6 g). CLEM calculado para $C_{19}H_{24}ClN_2O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 363,1; Encontrado: 363,0.

25 *Paso 4. 5-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-etoxy-1-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida*

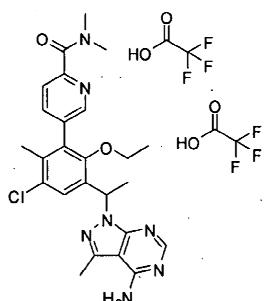


30 Se añadió cloruro cianúrico (0,43 g, 2,3 mmol) a *N,N*-dimetilformamida (0,18 ml, 2,3 mmol) a temperatura

ambiente. Después de la formación de un sólido blanco (10 minutos), se añadió cloruro de metileno (10 ml), seguido de 5-[3- cloro-6-etoxi-5-(1-hidroxietilo)-2-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (0,6 g, 2 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con diclorometano y se lavó con solución *sat.* NaHCO₃. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 0-50% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (0,58, 90%). CLEM calculado para C₁₉H₂₃Cl₂NO₂ (M+H)⁺: m/z = 381,1; Encontrado: 381,0.

5 **Paso 5.** 5-{[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida bis(trifluoroacetato)

10



15

20

25

A una solución de 3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (47 mg, 0,31 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hidruro de sodio (60 %, 12,6 mg, 0,524 mmol) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla se le añadió una solución de 5-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-etoxi-2-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (100 mg, 0,3 mmol, del Ejemplo 14, Paso 4) en N,N-dimetilformamida (1 ml). La reacción se agitó a 35°C durante la noche. La reacción se interrumpió y se aplicará sobre RP-HPLC (columna XBridge C₁₈, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de la sal bis-TFA. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para C₂₅H₂₉ClN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 494,2; Encontrado: 494,1.

30 **Ejemplo 15. 5-{[1-(4-Amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida**

35

40

45

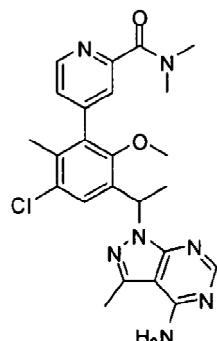
50



55 A una mezcla de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (de CNH Technologies, 120 mg, 0,46 mmol), carbonato de cesio (200 mg, 0,62 mmol) y potasio yoduro (7,0 mg, 0,042 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadió 5-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-etoxi-2-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (160 mg, 0,42 mmol, del Ejemplo 14, Paso 4) y la mezcla se agitó a 140°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (eluyendo con 0-10% de MeOH en diclorometano) para dar el producto deseado (0,12 g, 47%). El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para C₂₄H₂₆ClIN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 606,1; Encontrado: 606,0.

65

Ejemplo de Referencia 16. 4-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilo-fenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida



5

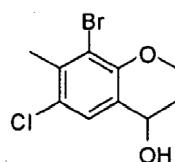
10

15

Paso 1. 1-(3-Bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanol

20

25



30

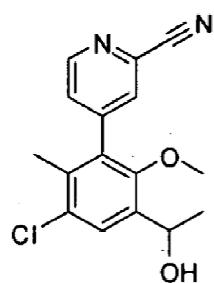
Tetrahidroborato de sodio (0,31 g, 8,1 mmol) se añadió a una mezcla de 1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanona (del Ejemplo 11, Paso 1) (1,5 g, 5,4 mmol) en metanol (25 ml) a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, se lava con *sat.* NaHCO_3 , agua, salmuera, después se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexanos (0,30 g, 90%).

35

Paso 2 4-[(1-hidroxietilo)-6-metoxi-2-metilfenilo-5-3-cloro]piridina-2-carbonitrilo

40

45



50

55

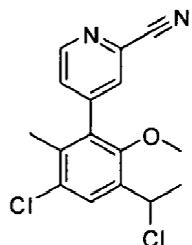
Una mezcla de 1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanol (0,30 g, 1,1 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina-2-carbonitrilo (de Combi-Blocks, 0,27 g, 1,2 mmol), carbonato de sodio (230 mg, 2,1 mmol) y [1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (100 mg, 0,13 mmol) en acetonitrilo (8 ml)/agua (2 ml) se desgasificó y después se volvió a llenar con N_2 . La reacción se agitó a 95°C durante 2 horas, después se enfrió y se diluyó con acetato de etilo, se lava con *sat.* NaHCO_3 , agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexanos (0,249 g, 75%). CLEM calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 303,1; Encontrado: 303,0.

60

Paso 3. 4-[(1-cloroetilo)-6-metoxi-2-metilfenilo-5- 3-cloro]piridina-2-carbonitrilo

5

10



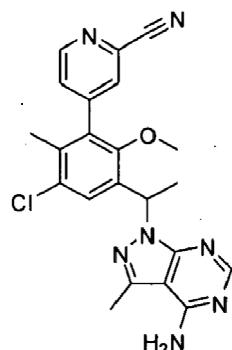
20

Paso 4. 4-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-1-metoxi-6-metilfenilo]piridina-2-carbonitrilo

25

30

35



40

Se añadió hidruro sódico (20 mg, 0,50 mmol) a una mezcla de 4-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]piridina-2-carbonitrilo (90 mg, 0,28 mmol), 3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (63 mg, 0,42 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) y la reacción se agitó a 30°C durante la noche. La mezcla se enfrió, se trató con agua y después se filtró para proporcionar el producto deseado. CLEM calculado para C₂₂H₂₁ClN₇O (M+H)⁺: m/z = 434,1; Encontrado: 434,2.

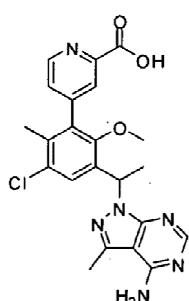
45

Paso 5. 4-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo} ácido piridina-2-carboxílico

50

55

60

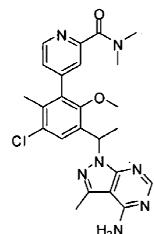


65

Se añadió hidróxido de sodio (1,0 M) en agua (0,70 ml, 0,70 mmol) a una mezcla de 4-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]piridina-2-carbonitrilo (0,060 g, 0,14 mmol) en etanol (1,0 ml) y la mezcla resultante se calentó a 95°C durante 6 horas. En este momento, conc. HCl se añadió para ajustar el pH a ~3. Se eliminó el disolvente y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM calculado para C₂₂H₂₂ClN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 453,1; Encontrado: 453,2.

Paso 6. 4-{3-[1-(4-Amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

5



10

15 2,0 M dimetilamina en THF (0,14 ml, 0,28 mmol) se añadió a una solución de 4-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}piridina-2-ácido carboxílico (9,6 mg, 0,021 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (10 mg, 0,03 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,7 ml) a temperatura ambiente seguido de la adición de trietilamina (8,8 μ L, 0,064 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla bruta se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetona nitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{24}H_{21}ClN_1O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 480,2; Encontrado: 480,2.

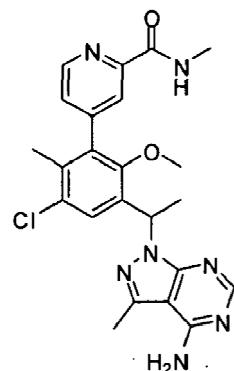
20 Ejemplo 17. 4-(3-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilo-fenilo)-N-metilpicolinamida

25

30

35

40



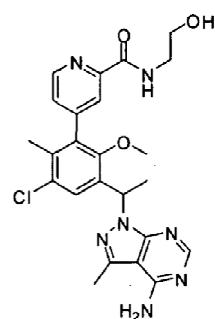
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 16, Paso 6, con una solución de metilamina 2,0 M en sustitución THF de dimetilamina 2,0 M en THF. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{23}H_{25}ClN_1O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 466,2; Encontrado: 466,2.

Ejemplo de Referencia 18 4-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilo-fenilo)-N-(2-hidroxietilo)piridina-2-carboxamida

50

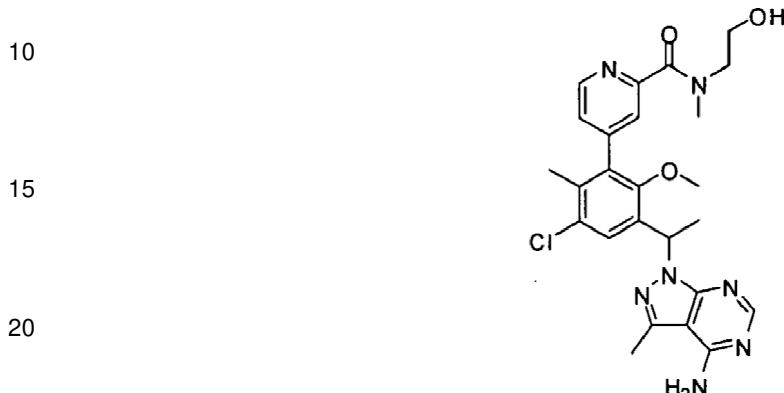
55

60



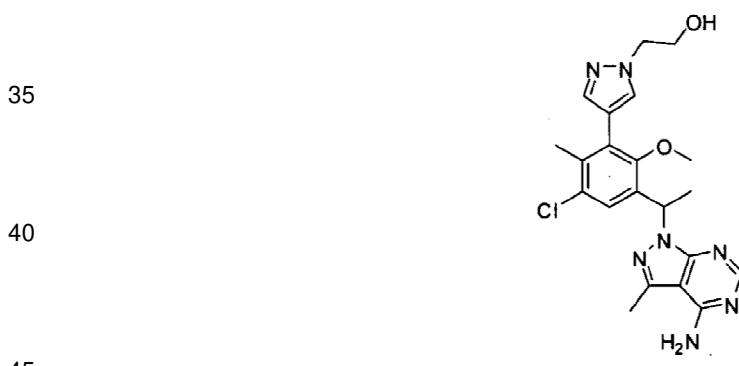
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 16, Paso 6, con la sustitución de etanolamina 2,0 M de dimetilamina en THF. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{24}H_{27}ClN_7O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 496,2; Encontrado: 496,2.

- 5 **Ejemplo de Referencia 19. 4-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilo-fenilo]-N-(2-hidroxietilo)-N -metilpiridina-2-carboxamida**



25 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 16, Paso 6, con 2-etanol (amino metilo) sustitución de dimetilamina 2,0 M en THF. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{25}H_{29}ClN_7O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 510,2; Encontrado: 510,2.

- 30 **Ejemplo de Referencia 20 2-(4-(3-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)-1H-pirazol-1-il)etanol**

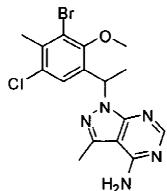


Paso 1. 3-Bromo-1-cloro-5-(1-cloroetilo)-4-metoxi-2-metilbenceno



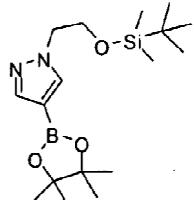
60 Una mezcla de cloruro cianúrico (1,7 g, 9,2 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (710 μ L, 9,2 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después una solución de 1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanol (del Ejemplo 16, Paso 1) (1,72 g, 6,15 mmol) en cloruro de metileno (34 ml) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lava con *sat.* $NaHCO_3$, agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-10% de EtOAc en hexanos (1,01 g, 60%).

Paso 2. 1-[1-(3-Bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina



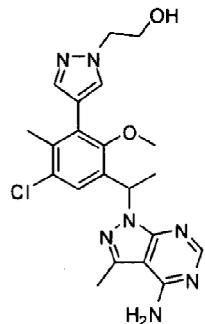
Se añadió hidruro de sodio (36 mg, 0,91 mmol) a una mezcla de 3-bromo-1-cloro-5-(1-cloroetilo)-4-metoxi-2-metilbenceno (150 mg, 0,503 mmol), 3 metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (110 mg, 0,76 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml) y la reacción se agitó a 30°C durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lava con *sat.* NaHCO₃, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-70% de EtOAc en CH₂Cl₂ (103 mg, 50%). CLEM calculado para C₁₆H₁₈BrClN₅O (M+H)⁺: m/z = 410,0; Encontrado: 410. Los productos racémicos se aplicaron sobre una columna Phenomen Lux-cellulose (21,1x250 mm, tamaño de partícula 5 micras), eluyendo con etanol al 5% en hexanos a una velocidad de flujo de 18mL/min, ~13 mg/inyección, para proporcionar dos enantiómeros.

20 *Paso 3. 1-(2-{[terc-Butilo (dimetilo) sili] oxi}etilo)-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H pirazol*



El potasio *tert*-butóxido (1,0 M) en THF (0,60 ml, 0,60 mmol) se añadió a una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol (0,1 g, 0,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, después se enfrió a 0°C y se trató con (2-bromoetoxi) (*terc-Butilo*dimetilosilano de (0,2 ml, 0,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con acetato de etilo, se lava con *sat.* NaHCO₃, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-30% de EtOAc en hexanos. Calculado para C₁₇H₃₄BN₂O₃Si (M+H)⁺: m/z = 353,2; Encontrado: 353,1.

40 *Paso 4. 1-(4-(3-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-1-metoxi-6-metilfenilo)-1H-pirazol-1-il)etanol*

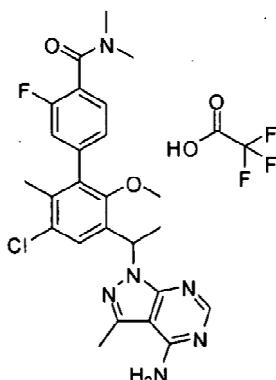


Una mezcla de 1-[1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (0,026 g, 0,062 mmol) (quiral puro, primer pico del Paso 2), 1-(2-{[*terc-Butilo*(dimetilo)sililo]oxi}etilo)-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol (0,024 g, 0,069 mmol), carbonato de sodio (13 mg, 0,12 mmol) y [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (6,1 mg, 0,0075 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml)/agua (0,1 ml) se desgasificó y después vuelve a llenar con N₂. La mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 2 horas, después se trató con HCl conc. HCl (0,1 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla bruta se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de hidróxido de amonio, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto

deseado. El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para $C_{21}H_{25}ClN_7O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 442,2; Encontrado: 442,2.

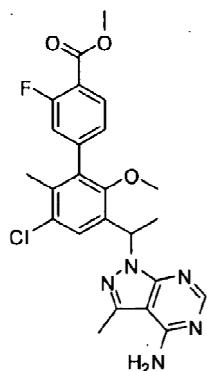
5 **Ejemplo de Referencia 21. 3'-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5'-cloro-3-fluoro-2'-metoxi- N,N,6'-trimetilbifenilo-4-trifluoroacetato de carboxamida**

10
15
20



25 *Paso 1. Metilo 3'-(7-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5'-cloro-3-fluoro-2'-metoxi-6'-metilobifenilo-4-carboxilato de metilo*

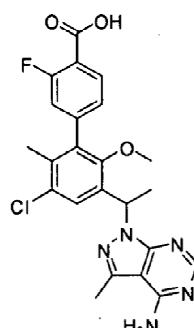
30
35
40



45 Una mezcla de 1-[1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (60 mg, 0,15 mmol, quiral puro, primer pico del Ejemplo 20, Paso 2), 3-fluoro-4-[(metoxicarbonil)fenilo]ácido borónico (de Combi-Blocks, 0,041 g, 0,20 mmol), carbonato de sodio (36 mg, 0,34 mmol) y [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (6 mg, 0,007 mmol) en acetonitrilo (1,2 ml)/agua (0,3 ml) se aspiraron y después se volvieron a llenar con N₂. La reacción se agitó a 95°C durante 2 horas. A continuación, se eliminó el disolvente y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-70% de EtOAc en CH₂Cl₂, para dar el producto deseado (54 mg, 75%). CLEM calculado para $C_{24}H_{24}ClFN_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 484,2; Encontrado: 484,1

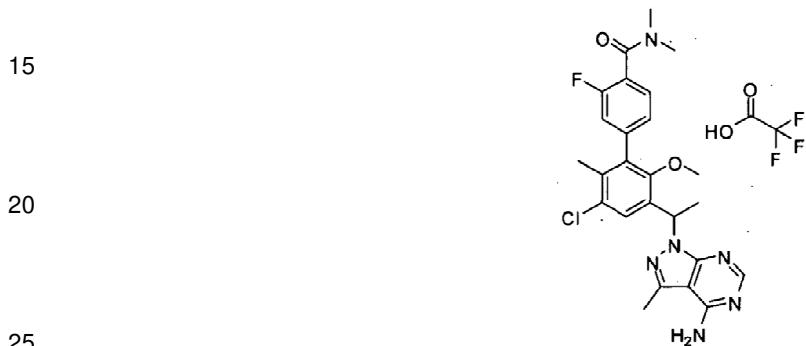
50 *Paso 2. 3'-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5'-cloro-3-fluoro-2'-metoxi-6'-metilbifenilo-4-ácido carboxílico*

55
60
65



El hidróxido de litio, se añadió monohidrato (13 mg, 0,31 mmol) a una solución de metilo 3'-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5'-cloro-3-fluoro-2'-metoxi-6'-metilbifenilo-4-carboxilato de etilo hecho anteriormente (0,030 g, 0,062 mmol) en metanol (0,2 ml)/tetrahidrofurano (0,2 ml)/agua (0,09 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, después se trató con *HCl conc.* HCl (60 uL) para ajustar el pH a 2. Se separó el disolvente para proporcionar el producto bruto que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. CLEM calculado para $C_{23}H_{22}ClFN_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 470,1; Encontrado: 470,2.

5 Paso 3. 3'-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5'-cloro-3-fluoro-2'-metoxi-N,N,6'-trimetilobifenilo-4-trifluoroacetato de carboxamida



Se añadió 2,0 M de dimetilamina en THF (0,1 ml, 0,2 mmol) a una solución de 3'-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5'-carboxílico-cloro-3-fluoro-2'-metoxi-6'-metilbifenilo-4-ácido carboxílico (12 mg, 0,026 mmol) hecha anteriormente y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (20 mg, 0,04 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,7 ml) a temperatura ambiente seguido de la adición de trietilamina (11 µL, 0,077 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora, se inactivó con agua. La mezcla bruta se aplicó sobre RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de TFA. El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para $C_{25}H_{27}ClFN_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 497,2; Encontrado: 497,2.

30

35

40

Ejemplo de Referencia 22. 3'-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5'-cloro-3-fluoro-2'-metoxi-N,N,6'-dimetilbifenilo-4-trifluoroacetato de carboxamida



55 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 21, Paso 3, con 2,0 M metilamina en sustitución THF de 2,0 M dimetilamina en THF. El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para $C_{24}H_{25}ClFN_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 483,2; Encontrado: 483,2.

Ejemplo de Referencia 23. 5-(3-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilo-fenilo)-N-(2-hidroxietilo)trifluoroacetato de picolinamida

5

10

15

20

25

30

35

40

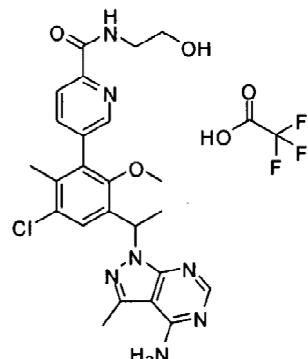
45

50

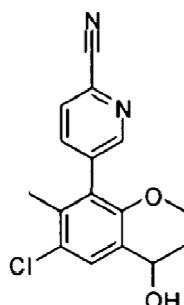
55

60

65

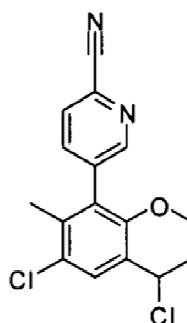


Paso 1. 5-3-cloro]-5-[(1-hidroxietilo)-6-metoxi-2-metilfenilo-piridina-2-carbonitrilo



Una mezcla de 1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanol (0,15 g, 0,54 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1, 3,2-dioxaborolano-2-il)piridina-2-carbonitrilo (de Frontier, 0,14 g, 0,59 mmol), carbonato de sodio (110 mg, 1,1 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (52 mg, 0,064 mmol) en acetonitrilo (4 ml)/agua (1 ml) se desgasificó y después vuelve a llenarse con N₂. La reacción se agitó a 95°C durante 2 h, se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lava con sat. NaHCO₃, agua, salmuera, y después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (114 mg, 70%). CLEM calculado para C₁₆H₁₆CIN₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 303,1; Encontrado: 303,0.

Paso 2. 5-[(1-cloroetilo)-6-metoxi-2-metilfenilo-5- 3-cloro]piridina-2-carbonitrilo

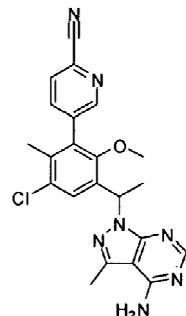


Una mezcla de cloruro cianúrico (170 mg, 0,94 mmol) y N,N-dimetilformamida (73 µL, 0,94 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después una solución de 5-[3-cloro-5-(1-hidroxietilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]piridina-2-carbonitrilo (190 mg, 0,628 mmol) se añadió en cloruro de metileno (4 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lava con sat. NaHCO₃, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, después se filtró y se concentró. El producto bruto resultante se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (110 mg, 55%). CLEM calculado para C₁₆H₁₅Cl₂ N₂O

(M+H)⁺: m/z = 321,0; Encontrado: 321,0

Paso 3. 5-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}piridina-2-carbonitrilo

5



10

15

20

25

30

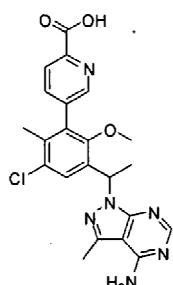
35

40

45

Se añadió hidruro sódico (20 mg, 0,50 mmol) a una mezcla de 5-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]piridina-2-carbonitrilo (90 mg, 0,28 mmol), 3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (63 mg, 0,42 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) y la reacción se agitó a 30°C durante la noche. La mezcla se trató con agua y después se filtró para proporcionar el producto deseado. CLEM calculado para C₂₂H₂₁CIN₇O (M+H)⁺: m/z = 434,1; Encontrado: 434,2

Paso 4. 5-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}piridina-2-ácido carboxílico



40

Se añadió hidróxido de sodio (1,0 M) en agua (0,70 ml, 0,70 mmol) a una mezcla de 5-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}piridina-2-carbonitrilo (0,060 g, 0,14 mmol) en etanol (1,0 ml). La reacción se calentó a 95°C durante 6 horas, seguido por la adición de HCl conc. HCl para ajustar el pH a ~3. Se eliminó el disolvente y el residuo resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM calculado para C₂₂H₂₂CIN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 453,1; Encontrado: 453,2

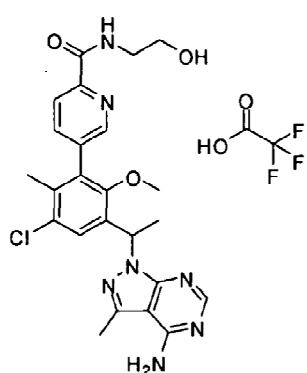
Paso 5. 5-(3-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)-N-(2-hidroxietilo)trifluoroacetato de picolinamida

50

55

60

65



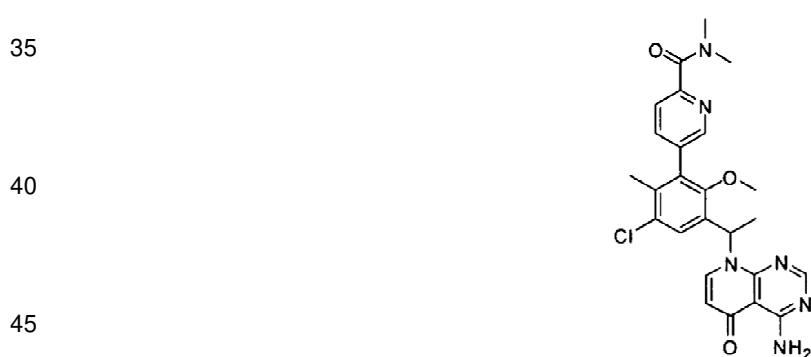
Etanolamina (15 μ L, 0,25 mmol) se añadió a una solución de 5-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]piridina-2-ácido carboxílico (9,6 mg, 0,021 mmol) y benzotriazol-1-il-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (10 mg, 0,03 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,7 ml) a temperatura ambiente seguido de la adición de trietilamina (8,8 μ L, 0,064 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora, y después se inactivó con agua. La mezcla bruta se aplicó sobre RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de TFA. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{24}H_{27}ClN_7O_3$ ($M+H$) $^+$: m/z = 496,2; Encontrado: 496,2.

10 **Ejemplo de Referencia 24.** 4-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilo-fenilo]-*N*-(2-hidroxietilo)-*N*-metilpiridina-2-trifluoroacetato de carboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 23, con etanolamina de sustitución de 2-(metilamino)etanol. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{25}H_{29}ClN_7O_3$ ($M+H$) $^+$: m/z = 510,2; Encontrado: 510,2.

30 **Ejemplo de Referencia 25.** 5-[3-[1-(4-amino-5-oxopirido[2,3-d]pirimidina-8(5H)il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]-*N,N*-dimetilpiridina-2-carboxamida



50 *Paso 1.* 5-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]-*N,N*-dimetilpiridina-2-carboxamida



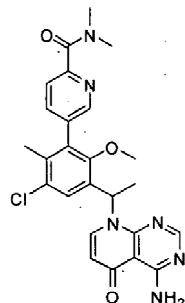
65 Una mezcla de cloruro cianúrico (de Aldrich, 690 mg, 3,7 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (290 μ L, 3,7 mmol)

se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después una solución de 5-[3--cloro-5-(1-hidroxietilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (869 mg, 2,49 mmol) en cloruro de metileno (14 ml) se añadió y la reacción se agitó a ambiente durante la noche la temperatura. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lava con *sat.* NaHCO₃, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por gel de sílice cromatografía, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos.

5

Paso 2. 5-{3-[1-(4-amino-5-oxopirido[2,3-d]pirimidina-8(5H)-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

10



15

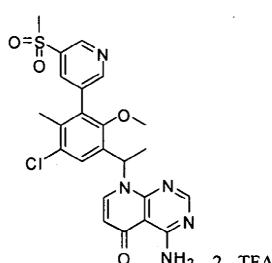
20

A una mezcla de 4-aminopirido[2,3-d]pirimidina-5(8H)-ona (de VWR, 4,8 mg, 0,030 mmol), carbonato de cesio (14 mg, 0,044 mmol) y yoduro de potasio (0,50 mg, 0,0030 mmol) en *N,N*- se añadió dimetilformamida (0,1 ml) 25 5-[3- cloro-5-(1-cloroetilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (11 mg, 0,030 mmol). La mezcla se agitó a 140°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se aplicó sobre RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitriloagua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado. CLEM calculado para C₂₅H₂₆CIN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 493,2; Encontrado: 493,1. Los productos racémicos se aplicaron sobre una columna Phenomen Lux-cellulose (21,1x250 mm, tamaño de partícula de 5 30 micras), eluyendo con 30% de etanol en hexanos a un caudal de 18 mL/min, 4,2 mg/inyección, para proporcionar dos aislados enantiómeros. Este primer pico aislado tenía un tiempo de retención de 15,39 min y el segundo pico tenía un tiempo de retención de 22,98. Para el segundo pico: ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz) δ 9,86 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,65 ~7,58 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 6,84 (q, J=7,2 Hz, 1H), 6,22 (d, J=8,0 Hz), 5,95 (d, J=5,2 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,93 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,68 (d, J=7,2 Hz, 3H) ppm.

35

Ejemplo de Referencia 26. 4-Amino-8-(1-{5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-il]fenilo}etilo)pirido[2,3-d]pirimidina-5 (8H)-ona bis(trifluoroacetato)

40

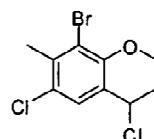


45

50

Paso 1. 3-Bromo-1-cloro-5-(1-cloroetilo)-4-metoxi-2-metilbenceno

55



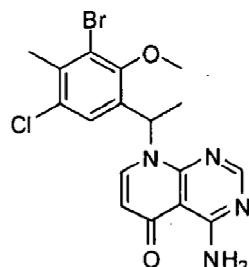
60

Una mezcla de cloruro cianúrico (1,7 g, 9,2 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (710 µL, 9,2 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después una solución de 1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanol (1,72 g, 6,15 mmol) en cloruro de metileno (34 ml) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lava con *sat.* NaHCO₃, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-10% de EtOAc en hexanos.

65

Paso 2. 4-amino-8- [1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]pirido[2,3-d]pirimidina-5 (8H)-ona

5



10

15

A una mezcla de 4-aminopirido[2,3-d]pirimidina-5(8H)-ona (0,80 g, 4,9 mmol), carbonato de cesio (2,4 g, 7,3 mmol) y yoduro de potasio (82 mg, 0,49 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se añadió 3-bromo-1-cloro-5-(1-cloroetilo)-4-metoxi-2-metilbenceno (1,47 g, 4,93 mmol) y la mezcla se agitó a 140°C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo. El precipitado se recogió y se secó para producir el compuesto deseado. CLEM calculado para C₁₇H₁₇BrClN₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 423,0; Encontrado: 423,0.

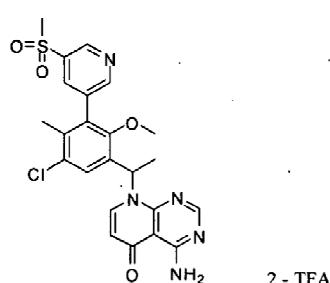
20

Paso 3. 4-amino-8-(1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-il]fenilo]etilo)pirido[2,3-d]pirimidina-5 (8H)-ona bis(trifluoroacetato)

25

30

35



Una mezcla de 4-amino-8- [1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]pirido[2,3-d]pirimidina-5(8H)-ona (25 mg, 0,059 mmol), 3-(metilsulfonilo)-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina (de Peptech, 18 mg, 0,065 mmol), carbonato de sodio (13 mg, 0,12 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloruropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (5,8 mg, 0,0071 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml)/agua (0,1 ml) se desgasificó con N₂ y después se agitó a 90°C durante 2 horas. La mezcla en bruto se enfrió y se purificó por RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,05%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para C₂₃H₂₃CIN₅O₄S (M+H)⁺: m/z = 500,1; Encontrado: 500,0.

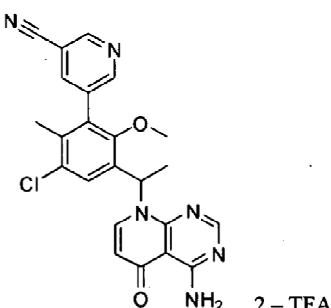
40

Ejemplo de Referencia 27. 5-[3-[1-(4-amino-5-oxopirido[2,3-d]pirimidina-8(5H)il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo] bis de nicotinonitrilo (trifluoroacetato)

50

55

60

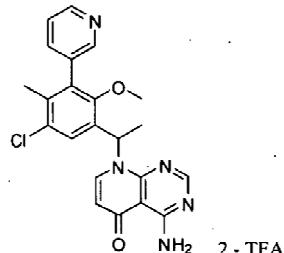


Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 26, con éster de 3-cianopiridina-5-ácido borónico pinacol de ácido (de Frontier), sustituyendo el 3-(metilsulfonilo)-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para

C₂₃H₂₀CIN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 447,1; Encontrado: 447,1.

Ejemplo de Referencia 28. 4-amino-8-[1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-piridina-3-ilfenilo)etilo]pirido[2,3-d]pirimidina-5(8H)-ona bis(trifluoroacetato)

5



10

15

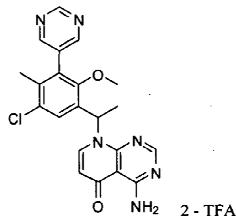
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 26, con piridina-3-ácido borónico (de Aldrich) en lugar de 3-(metilsulfonilo)-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para C₂₂H₂₁CIN₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 422,1; Encontrado: 422,0.

20

Ejemplo de Referencia 29. 4-amino-8-[1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-pirimidina-5-ilfenilo)etilo]pirido[2,3-d]pirimidina-5(8H)-ona bis(trifluoroacetato)

25

30



35

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 26, con pirimidina-5-ácido borónico (de Frontier), sustituyendo el 3-(metilsulfonilo)-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para C₂₁H₂₀CIN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 423,1; Encontrado: 423,0.

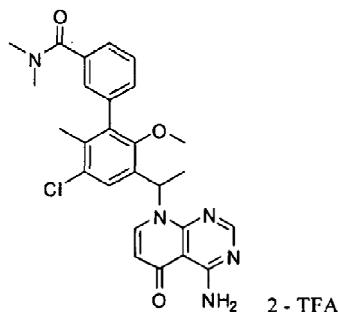
40

Ejemplo de Referencia 30 3'-[1-(4-amino-5-oxopirido[2,3-d]pirimidina-8(5H)-il)etilo]-5'-cloro-2'-metoxi-N,N,6'-trimetilo-bifenilo-3-carboxamida bis(trifluoroacetato)

45

50

55

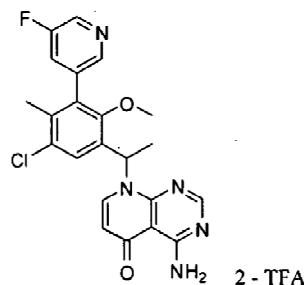


60

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 26, con 3-(N,N-dimetilaminocarbonilo)ácido borónico de benceno (de Frontier), sustituyendo el 3-(metilsulfonilo)-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para C₂₆H₂₇CIN₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 492,2; Encontrado: 492,1.

Ejemplo de Referencia 31. 4-amino-8-{1-[5-cloro-3-(5-fluoropiridin-3-il)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}pirido[2,3-d]pirimidina-5(8H)-ona bis(trifluoroacetato)

5



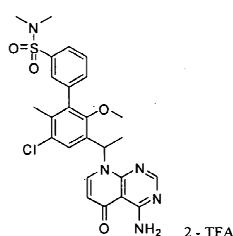
10

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 26, con 5-fluoropiridina-3-ácido borónico (de Combi-Blocks), sustituyendo el 3-(metilsulfonilo)-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClF}_5\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 440,1; Encontrado: 440,0.

20 **Ejemplo de Referencia 32. 3'-[1-(4-amino-5-oxopirido[2,3-d]pirimidina-8(5 H)-il)etilo]-5'-cloro-2'-metoxi-N,N,6'-trimetilo-bifenilo-3-sulfonamida bis(trifluoroacetato)**

25

30



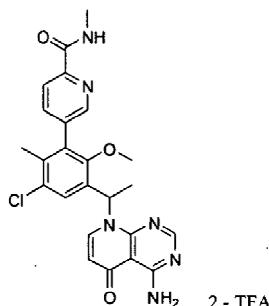
35 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 26, con *N,N*-dimetilo 3-boronobencenosulfonamida (de Combi-Blocks), sustituyendo el 3-(metilsulfonilo)-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 528,1; Encontrado: 528,1.

40 **Ejemplo de Referencia 33 5-[3-[1-(4-amino-5-oxopirido[2,3-d]pirimidina-8(5H)-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]-N-metilpiridina-2-carboxamida bis(trifluoroacetato)**

45

50

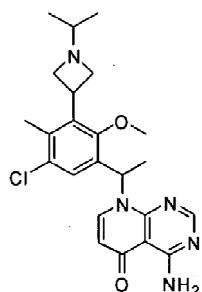
55



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 26, con 2-(*N*-methylimidocarboxi)-5-éster de pincol de ácido borónico de piridina (de Frontier), sustituyendo el 3-(metilsulfonilo)-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_6\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 479,2; Encontrado: 479,1.

65

Ejemplo de Referencia 34. 4-amino-8-{1-[5-cloro-3-(1-isopropilazetidina-3-il)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}pirido[2,3-d]pirimidina-5(8H)-ona



5

10

15 Paso 1. *terc-Butilo 3-[3-[1-(4-amino-5-oxopirido[2,3-d]pirimidina-8(5H)-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato*

20

25

30

A una mezcla de 4-aminopirido[2,3-d]pirimidina-5(8H)-ona (de VWR) (8,6 mg, 0,053 mmol), carbonato de cesio (26 mg, 0,080 mmol) y yoduro de potasio (0,89 mg, 0,0053 mmol) en *N,N*-se añadió dimetilformamida (0,2 ml)

terc-Butilo 3-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato (20 mg, 0,05 mmol, a partir del Ejemplo 1, paso 5, el compuesto intermedio racémico). La mezcla se agitó a 140°C durante 1 hora, después se

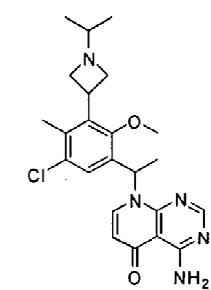
35 enfrió y se diluyó con agua, se extrajo con éter. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para proporcionar el producto bruto que se usó en la siguiente etapa directamente. CLEM calculado para

C₂₅H₃₁ClN₅O₄ (M+H)⁺: m/z = 500,2; Encontrado: 500,1.

40 *Paso 2. 4-amino-8-{1-[5-cloro-3-(1-isopropilazetidina-3-il)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}pirido[2,3-d]pirimidina-5(8H)-ona*

45

50



55 Una solución *terc-Butilo 3-[3-[1-(4-amino-5-oxopirido[2,3-d]pirimidina-8(5H)-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato* (27 mg, 0,053 mmol) en cloruro de metileno (0,25 ml) se trató con 4,0 M cloruro de hidrógeno en dioxano (0,13 ml, 0,50 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación, después se destiló a sequedad para dar 4-amino-8-[1-(3-azetidina-3-il)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}pirido[2,3-d]pirimidina-5(8H)-ona en forma de sal HCl.

60 A una mezcla de la sal HCl en bruto en acetonitrilo (0,2 ml)/metanol (0,2 ml)/se añadió tetrahidrofurano (0,2 ml) N,N-diisopropiletilamina (0,046 ml, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que el sólido se disolvió, después se trata con acetona (0,032 ml, 0,43 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (0,034 g, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se inactivó y se aplicará sobre RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30

mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{23}H_{29}ClN_5O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 442,2; Encontrado: 442,1.

5 Ejemplo de Referencia 35. 4-amino-8-{1-[5-cloro-2-etoxi-3-(1-isopropilazetidina-3-il)-4-metilfenilo]etilo}pirido[2,3-d]pirimidina-5(8H)-ona bis(trifluoroacetato)



20 Paso 1. Bencilo 3-(3-acetilo-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo)azetidina-1-carboxilato



Cinc (0,967 g, 14,8 mmol) se suspendió con 1,2-dibromoetano (0,085 ml, 0,98 mmol) en N,N-dimetilformamida (17 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante 10 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió clorotrimetilsilano (0,125 ml, 0,984 mmol) gota a gota y la agitación se continuó durante 1 hora. Una solución de bencilo 3-yodoazetidina-1-carboxilato (de PharmaBlock) (3,9 g, 12 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a continuación se añadió y la mezcla se calentó a 40°C durante 1 hora antes de una mezcla de 1-(5-cloro-2-etoxi-3-yodo-4-metilfenilo)etanona (4,4 g, 13 mmol), tris(dibencildenaceta)dipaladio(0) (0,22 g, 0,24 mmol) y tri-(2-furilo)fosfina (0,12 g, 0,50 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió después a la temperatura ambiente y se repartió entre éter y soluciones sat. NH₄Cl. Las capas orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (eluyendo con 0-20% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (3,87 g, 78%). CLEM calculado para $C_{22}H_{25}ClNO_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 402,1; Encontrado: 402,1.

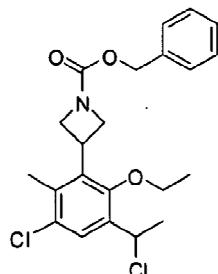
45 Paso 2. Bencilo 3-[3-cloro-6-etoxi-5-(1-hidroxietilo)-2-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato



60 A una solución de bencilo 3-(3-acetilo-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo)azetidina-1-carboxilato (0,35 g, 0,87 mmol) en metanol (5 ml) enfriada a 0°C tetrahidroborato de sodio se añadió (0,040 g, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar el alcohol en bruto (0,31 g, 88%). CLEM calculado para $C_{22}H_{27}ClNO_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 404,2; Encontrado: 404,0.

Paso 3. Bencilo 3-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-etoxy-2-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato

5



10

15

20

25

Se añadió cloruro cianúrico (200 mg, 1,1 mmol) a *N,N*-dimetilformamida (0,083 ml, 1,1 mmol) a temperatura ambiente. Después de la formación de un sólido blanco (*ca.* 10 minutos), cloruro de metileno (5 ml) se añadió, seguido de bencilo 3-[3-cloro-6-etoxy-5-(1-hidroxietilo)-2-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato (310 mg, 0,77 mmol). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua, y después se diluyó con diclorometano. Las fases orgánicas se lavaron con *solución sat.* NaHCO₃, agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (eluyendo con 0-40% EtOAc/hexanos) para dar el producto deseado (140 mg, 43%). CLEM calculado para C₂₂H₂₆Cl₂NO₃ (M+H)⁺: m/z = 422,1; Encontrado: 422,0.

Paso 4. Bencilo 3-[3-[1-(4-amino-5-oxopirido[2,3-d]pirimidina-8(5H)-il)etilo]-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato

30

35

40

45

50



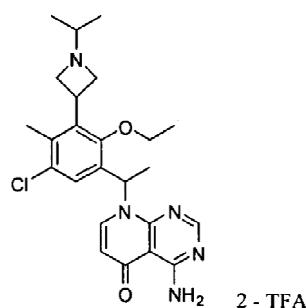
A una mezcla de 4-aminopirido[2,3-d]pirimidina-5(8H)-ona (11,5 mg, 0,0708 mmol), carbonato de cesio (34 mg, 0,10 mmol) y yoduro de potasio (1,2 mg, 0,0071 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,2 ml) se añadió bencilo 3-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-etoxy-2-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato (30 mg, 0,07 mmol). La mezcla se agitó a 140°C durante 1 hora, se enfrió y después se diluyó con agua, se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para proporcionar el producto bruto que se usó en la siguiente etapa directamente. CLEM calculado para C₂₉H₃₁CIN₅O₄ (M+H)⁺: m/z = 548,2; Encontrado: 548,2.

Paso 5. 4-amino-8-{1-[5-cloro-2-etoxy-3-(1-isopropilazetidina-3-il)-4-metilfenilo]etilo}pirido[2,3-d]pirimidina-5(8H)-ona bis(trifluoroacetato)

55

60

65



A una mezcla de bencilo 3-[3-[1-(4-amino-5-oxopirido[2,3-d]pirimidina-8(5H)il)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato (23 mg, 0,042 mmol) y 5% de paladio sobre carbono (10 mg) en metanol (1,6 ml) se añadió 0,25 M de cloruro de hidrógeno en agua (0,42 ml, 0,10 mmol). La suspensión se hidrogenó bajo presión de balón de H₂ a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la filtración del catalizador, el filtrado se neutralizó con solución sat. NaHCO₃, extraída con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar 4-amino-8-[1-(3-azetidina-3-il-5-cloro-2-etoxi-4-metilfenilo)etilo]pirido[2,3-d]pirimidina-5(8H)-ona (7 mg, 40%). A una mezcla de la amina en bruto en acetonitrilo (0,1 ml)/metanol (0,1 ml)/tetrahidrofurano (0,1 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,02 ml, 0,1 mmol), seguido de acetona (0,03 ml, 0,4 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (0,044 g, 0,21 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se inactivó con agua y se purificó en RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de TFA. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para C₂₄H₃₁CIN₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 456,2; Encontrado: 456,1.

Ejemplo de Referencia 36. 5-[3-[1-(4-amino-5-oxopirido[2,3-d]pirimidina-8(5H)il)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida bis(trifluoroacetato)



30 A una mezcla de 4-aminopirido[2,3-d]pirimidina-5(8H)-ona (47 mg, 0,29 mmol), carbonato de cesio (130 mg, 0,39 mmol) y yoduro de potasio (4,4 mg, 0,026 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,8 ml) se añadió 5-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-etoxi-2-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (100 mg, 0,3 mmol, del Ejemplo 14, Paso 4, el compuesto intermedio racémico) y la mezcla se agitó a 140°C durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con MeOH, se filtró y el filtrado se purificó sobre RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de TFA. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para C₁₆H₂₈CIN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 507,2; Encontrado: 507,1.

Ejemplo de Referencia 37. 6-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-4-cloro-N-etilo-3',5'-difluoro-3-metilbifenilo-2-carboxamida



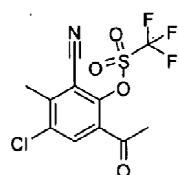
Paso 1. 3-acetilo-5-cloro-2-hidroxi-6-metilbenzonitrilo



Una mezcla de 1-(3-bromo-5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenilo)etanona (4,85 g, 18,4 mmol) y cianuro de cobre (2,47 g, 27,6 mmol) en *N*-metilpirrolidinona (15 ml) se calentó a 200°C durante 1 h. Después de enfriarse a TA, la mezcla se diluyó con EtOAc y 1N HCl. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, después con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio, después se concentró para secarse bajo presión reducida. El residuo se utilizó directamente en el siguiente paso (3,7 g, 96%). CLEM calculado para $C_{10}H_9ClNO_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 210,0; Encontrado: 210,1.

Paso 2. 6-Acetilo-4-cloro-2-ciano-3-trifluorometanosulfonato de metilfenilo

10



15

20

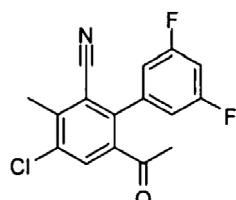
25

A una mezcla de 3-acetilo-5-cloro-2-hidroxi-6-metilbenzonitrilo (3,70 g, 17,6 mmol) en cloruro de metileno (70 ml) se añadió trietilamina (7,4 ml, 53 mmol) seguido de anhídrido trifluorometanosulfónico (4,4 ml, 26 mmol) a -78°C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente gradualmente y se agitó a TA durante 30 min. Después de inactivarse con agua, la mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para secarse. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (2,54 g, 42%). CLEM calculado para $C_{11}H_8ClF_3NO_4S$ ($M+H$)⁺: m/z = 342,0; Encontrado: 342,1.

Paso 3. 6-acetilo-4-cloro-3',5'-difluoro-3-metilo-bifenilo-2-carbonitrilo

30

35



40

45

Una solución bifásica de trifluorometanosulfonato de 6-acetilo-4-cloro-2-ciano-3-metilfenilo (3,07 g, 8,98 mmol) y (3,5-difluorofenilo)ácido borónico (1,70 g, 10,8 mmol) en tolueno (30 ml)/0,8 M de hidrogenecarbonate de sodio en agua (30 ml, 30 mmol) (esto era NaHCO₃ saturado en agua) se desgasificó con N₂. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,414 g, 0,359 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ durante 5 min. y se calentó a 80°C durante 2 h. Después de enfriarse a TA, la mezcla se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a sólido crudo, oscuro. El material se disolvió en CHCl₃ y se purificó en columna de gel de sílice, eluyendo con 0-20% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (2,71 g, 99%). CLEM calculado para $C_{16}H_{11}ClF_2NO$ ($M+H$)⁺: m/z = 306,0; Encontrado: 306,1.

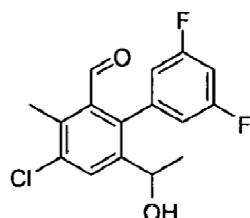
Paso 4. 4-cloro-3',5'-difluoro-6-(1-hidroxietilo)-3-metilo-bifenilo-2-carbaldehído

50

55

60

65



A una mezcla de 6'-acetilo-4-cloro-3',5'-difluoro-3-metilbifenilo-2-carbonitrilo (2,43 g, 7,95 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) se añadió 1,0 M de hidruro de diisobutilaluminio en hexano (19,9 ml, 19,9 mmol) a -78°C. La reacción se calentó a TA durante 2 h con agitación. Se añadió 5,0 M de cloruro de hidrógeno en agua (70 ml) lentamente, y la agitación se continuó durante 1 h. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentraron para secarse. El

residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0-50% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (2,4 g, 97%). CLEM calculado para $C_{16}H_{12}ClF_2O$ ($M-OH$) $^+$: m/z = 293,1; Encontrado: 293,1.

Paso 5. 4-Cloro-3',5'-difluoro-6-(1-hidroxietilo)-3-metilo-bifenilo-2-ácido carboxílico

5

10



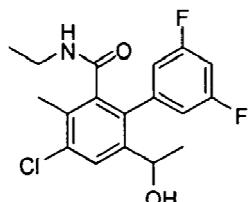
15

A una solución de 4-cloro-3',5'-difluoro-6-(1-hidroxietilo)-3-metilo-bifenilo-2-carbaldehído (1,00 g, 3,22 mmol) en metanol (40 ml) se añadió 1,0 M de hidróxido sódico en agua (16 ml, 16 mmol), seguido de hidróxido de sodio 1,0 M en agua. Después de agitarse a TA durante una noche, la mezcla se acidificó lentamente a pH 5 con 1 N HCl, después se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron para secarse bajo presión reducida. El residuo bruto se utilizó directamente en el siguiente paso (1,05 g, 100%).

Paso 6. 4-cloro-N-etilo-3',5'-difluoro-6-(1-hidroxietilo)-3-metilo-bifenilo-2-carboxamida

25

30

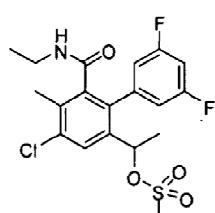


Una mezcla de 4-cloro-3',5'-difluoro-6-(1-hidroxietilo)-3-metilo-bifenilo-2-ácido carboxílico (250 mg, 0,76 mmol), clorhidrato de etilamina (94 mg, 1,1 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitrí(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (0,51 g, 1,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) se agitó a TA durante 10 min. Se añadió a la mezcla resultante *N,N*-diisopropiletilamina (0,40 ml, 2,3 mmol). Después de agitarse a TA durante una noche, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y después se concentraron para secarse. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0-80% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (185 mg, 68%). CLEM calculado para $C_{18}H_{19}ClF_2NO_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 354,1; Encontrado: 354,0.

Paso 7. 1-[(4-cloro-6-[(etilamino)carbonilo]-3',5'-difluoro-5-metilo-bifenilo-2-il]metanosulfonato de etilo

45

50



55

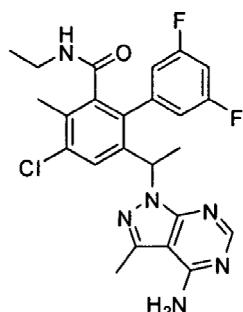
A una mezcla de 4-cloro-N-etilo-3',5'-difluoro-6-(1-hidroxietilo)-3-metilo-bifenilo-2-carboxamida (185 mg, 0,523 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,0 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,061 ml, 0,78 mmol). La reacción se agitó a TA durante 10 min, se inactivó vertiéndola en agua helada, y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio ac., se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó hasta secarse. El residuo se utilizó directamente en el siguiente paso (0,226 g, 100%). CLEM calculado para $C_{19}H_{21}ClF_2NO_4S$ ($M+H$) $^+$: m/z = 432,1; Encontrado: 432,1.

65

Paso 8. 6-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-4-cloro-N-etilo-3',5'-difluoro-3-metilbifenilo-2-carboxamida

5

10



A una mezcla de 3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (de ChemBridge) (26 mg, 0,17 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se añadió hidruro de sodio (14 mg, 0,35 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 30 minutos, a la mezcla resultante se añadió a una mezcla de 1-{4-cloro-6-[(etilamino)carbonilo]-3',5'-difluoro-5-metilbifenilo-2-il} metanosulfonato de etilo (50 mg, 0,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se inactivó con agua. La mezcla resultante se purificó en RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{24}H_{24}ClF_2N_6O$ ($M+H$)⁺: m/z = 485,2; Encontrado: 485,1

Ejemplo de Referencia 38. 4-[3-[1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

25

30

35

40

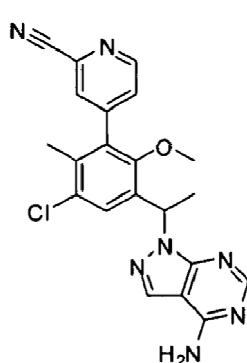
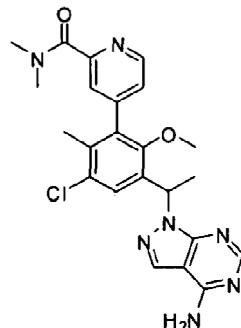
45

50

55

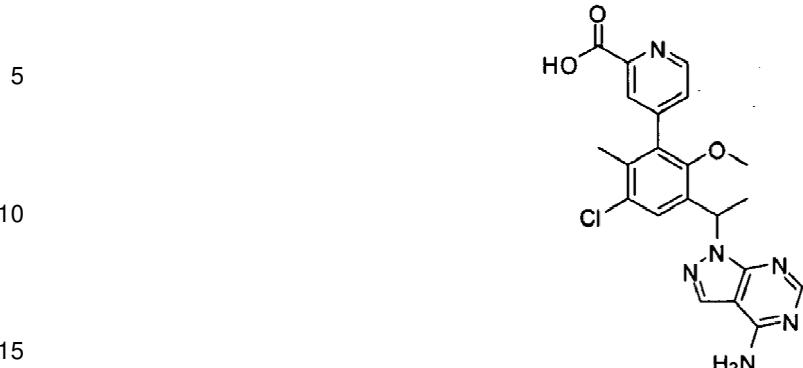
60

65



Se añadió hidruro sódico (20 mg, 0,50 mmol) a una mezcla de 4-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]piridina-2-carbonitrilo (del Ejemplo 16, Paso 3) (90 mg, 0,28 mmol), 4-aminopirazolo[3,4-d]pirimidina (de Acros Organics) (57 mg, 0,42 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) y la reacción se agitó a 30°C durante la noche. La mezcla se trató con agua y después se filtró para proporcionar el producto deseado. CLEM calculado para $C_{21}H_{19}ClN_7O$ ($M+H$)⁺: m/z = 420,1; Encontrado: 420,1.

Paso 2 4-{3-[1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}piridina-2-ácido carboxílico



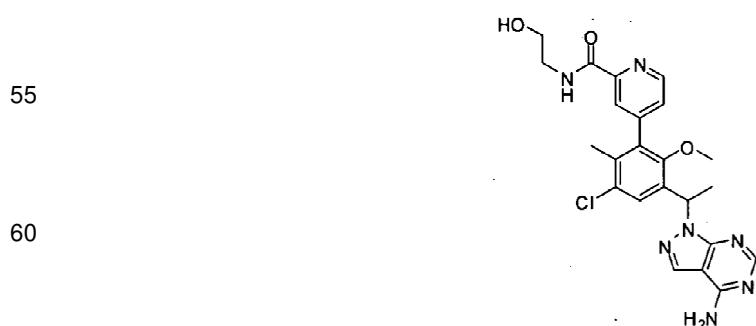
20 1,0 M de hidróxido de sodio en agua (0,3 ml, 0,3 mmol) se añadió a una mezcla de 4-{3-[1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}piridina-2-carbonitrilo (60 mg, 0,14 mmol) en etanol (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 6 h, después se trató con HCl conc. para ajustar el pH a ~3. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Calculado para C₂₁H₂₀CIN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 439,1; Encontrado: 439,2.

25 Paso 3. 4-{3-[1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida



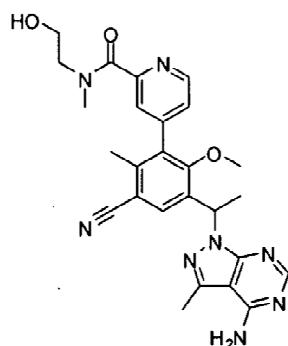
40 Se añadió dimetilamina (2,0 M) en THF (0,14 ml, 0,28 mmol) a una solución de 4-{3-[1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}piridina-2-ácido carboxílico (18,6 mg, 0,042 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (10 mg, 0,03 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,7 ml) a temperatura ambiente seguido de la adición de trietilamina (8,8 µL, 0,064 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora, después se inactivó con agua. La mezcla se purificó en RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para C₂₃H₂₅CIN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 466,2; Encontrado: 466,2.

50 Ejemplo de Referencia 39. 4-{3-[1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}-N-(2-hidroxietilo)piridina-2-carboxamida



Se añadió etanolamina (2,0 M) en THF (0,14 ml, 0,28 mmol) a una solución de 4-[3-[1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]piridina-2-ácido carboxílico (del Ejemplo 38, Paso 2) (18,6 mg, 0,042 mmol), benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (10 mg, 0,03 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,7 ml) a temperatura ambiente, seguido de la adición de trietilamina (8,8 µL, 0,064 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora, después se inactivó con agua. La mezcla se purificó en RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{23}H_{25}ClN_7O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 482,2; Encontrado: 482,2.

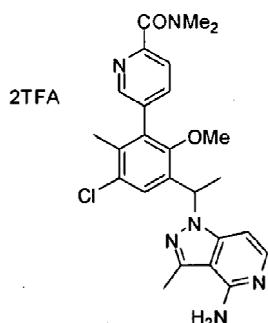
10 **Ejemplo de Referencia 40. 4-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-ciano-2-metoxi-6-metilo-fenilo]-N-(2-hidroxietilo)-N'-metilpiridina-2-carboxamida**



15 Preformación de catalizador: Dimetilacetamida anhidra (DMA) se purgó con una corriente suave de N₂ durante 30 minutos antes de su uso. Una solución de 50 mM de H₂SO₄ se preparó con 10 ml de dimetilacetamida y 26,8 µL de *HCl conc.* H₂SO₄ y después se purgó con N₂ durante 10 minutos. Para un vial de 8 ml equipado con una barra de agitación magnética y tapa de septo se añadieron Pd(OAc)₂ (22,5 mg, 100 µmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilo-bifenilo (95,3 mg, 200 µmol). El vial se evacuó y se llenó con N₂ tres veces, se purgó con una corriente suave de N₂ durante 10 minutos. H₂SO₄ se añadió (2,0 ml, 50 mM en DMA), y la mezcla de catalizador se agitó en un baño de aceite a 80°C durante 30 minutos para dar una solución homogénea de color café-marrón.

20 Se añadió el catalizador anterior (0,05 ml) a una mezcla de 4-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]-N-(2-hidroxietilo)-N'-metilpiridina-2-carboxamida (del Ejemplo 19) (4,0 mg, 0,0078 mmol), cinc (0,22 mg, 0,0034 mmol) y cianuro de cinc (0,92 mg, 0,0078 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (0,1 ml). La mezcla se desgasificó y después la reacción se calentó a 120°C durante 1,5 horas. La mezcla bruta se aplicó sobre RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{26}H_{29}N_8O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 501,2; Encontrado: 501,2.

25 **Ejemplo de Referencia 41. 5-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida bis(trifluoroacetato)**



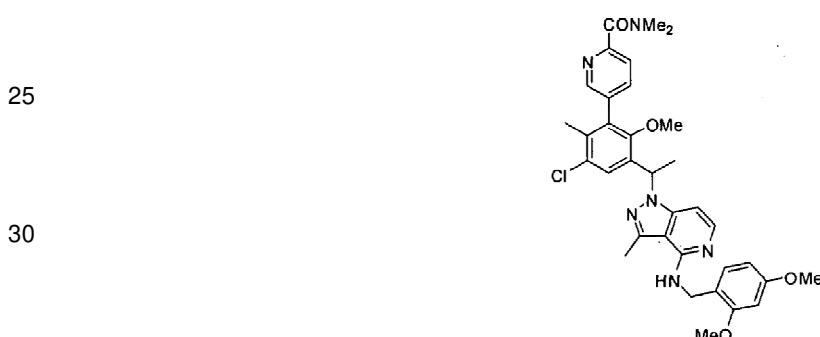
Paso 1:N-(2,4-dimetoxibencilo)-3-metilo-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-4-amina

Una solución de 4-cloro-3-metilo-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (330 mg, 1,9 mmol) y 1-(2,4-dimetoxifénilo)metanamina (0,58 ml, 3,9 mmol) en 1-butanol se calentó en el microondas a 150°C durante 40 minutos. La purificación por CLEM preparativa (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 60 ml/min) dio el producto deseado (240 mg, 42%). CLEM para $C_{16}H_{19}N_4O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 299,1; Encontrado: 299,2.

15

20

Paso 2: 5-[3-cloro-5-(1-{4-[(2,4-dimetoxibencilo)amino]-3-metilo-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-1-il}etilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida



Una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencilo)-3-metilo-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-4-amina (110 mg, 0,37 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se trató con hidruro de sodio (30 mg, 0,75 mmol) y se agitó a 20°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se trató con una solución de 5-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]-*N,N*-dimetilpiridina-2-carboxamida (130 mg, 0,34 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y se calentó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron hasta un residuo bruto. La purificación por CLEM preparativa (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 60 ml/min) dio el producto deseado (110 mg, 49%). CLEM para $C_{34}H_{38}ClN_6O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 629,3; Encontrado: 629,1.

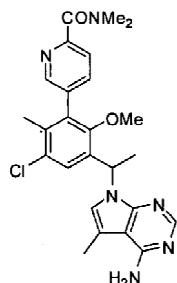
40

45

Paso 3:5-[3-{1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-1-il)etilo}-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida bis(trifluoroacetato)

Una solución de 5-[3-cloro-5-(1-{4-[(2,4-dimetoxibencilo)amino]-3-metilo-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-1-il}etilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]-*N,N*-dimetilpiridina-2-carboxamida (85 mg, 0,14 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se trató con ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó a 20°C durante 3 horas y a 40°C durante 20 minutos. La purificación por CLEM preparativa (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1%, a un caudal de 60 ml/min) dio el producto deseado (44 mg, 46%). El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM para $C_{25}H_{28}ClN_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 479,2; Encontrado: 479,0. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,8 (s ancho, 0,5 H), 8,50 (br s, 0,5 H), 8,37 (br s, 2H), 7,91-7,86 (m, 0,5 H), 7,80-7,75 (m, 0,5 H), 7,68-7,58 (m, 3H), 7,17 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,19 (q, J=6,9 Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,83 (d, J=6,9 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 42. 5-[3-[1-(4-amino-5-metilo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilo-fenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

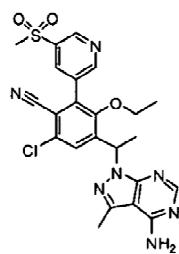


5

10

El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 41, Paso 2, utilizando 5-metilo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-amina [ACES Pharma, 57974] como material inicial en un rendimiento del 18%.
15 El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM para $C_{25}H_{28}ClN_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 479,2; Encontrado: 479,3. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,46 (s br, 1H), 8,31 (br s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,24 (q, J=7,0 Hz, 1H), 3,08 (s,3H), 3,01 (s,3H), 2,95 (s,3H), 2,40 (s,3H), 2,05 (s,3H), 1,78 (d, J=7,2 Hz,3H).

Ejemplo de Referencia 43. 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-6-cloro-3-etoxi-2-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-il]benzonitrilo

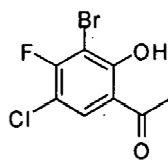


25

30

Paso 1. 1-(3-bromo-5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenilo)etanona

35



40

45

1-(5-Cloro-4-fluoro-2-hidroxifenilo)etanona (por ejemplo, del Ejemplo 13, paso 1) (20,0 g, 101 mmol, 1,00 eq) y un ácido sulfúrico acuoso al 50% (120 ml) se añadieron al matraz. La mezcla resultante se calentó a 60°C en un baño de agua con agitación. N se añadió bromosuccinimida (21,52 g, 120,9 mmol, 1,20 eq) en tres porciones [7,0 g+7,0 g+7,52 g] en intervalos de 8 minutos. Despues la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 horas, la reacción era completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua (160 ml) y diclorometano (DCM) (300 ml), y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1N HCl (100 ml x 2), agua (100 ml), salmuera (60 ml), y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto (29,1 g) como un sólido amarillento. El producto bruto se disolvió en HOAc (100 ml) y después se diluyó con agua (200 ml) con agitación. La mezcla resultante se agitó durante 20 min a temperatura ambiente y el producto se recogió por filtración y se secó para dar 1-(3-bromo-5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenilo)etanona (21,8 g, 80,9 %) como un sólido amarillento. 1H -RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 13,18 (s, 1H, -OH), 7,78 (d, J=7,78Hz, 1H), 2,63 (s, 3H).

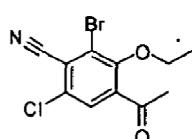
50

55

Paso 2. 4-Acetilo-2-bromo-6-cloro-3-etoxibenzonitrilo

60

65

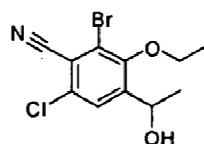


5 1-(3-Bromo-5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenilo)etanona (2,0 g, 7,5 mmol) se combinó con el cianuro de potasio (0,58 g, 9,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (16 ml, 210 mmol) y se calentó a 85°C en un baño de aceite. Después de calentarse durante 18 horas, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y yodoetano (0,90 ml, 11 mmol) y carbonato de potasio (2,1 g, 15 mmol) se añadieron. La reacción se calentó a 65°C y se controló por LC/MS. Después de calentarse durante 3 horas la reacción se completó y se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución resultante se concentró para dar el producto bruto como un aceite oscuro. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando hexano: gradiente de acetato de etilo para dar 4-acetilo-2-bromo-6-cloro-3-etoxibenzonitrilo (1,15 g, 50%) como un residuo sólido, CLEM calculado para $C_{11}H_9BrClNO_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 301,9, 303,9; Encontrado: (sin ionización)

10 *Paso 3. 2-Bromo-6-cloro-3-etoxi-4-(1-hidroxietilo)benzonitrilo*

15

20

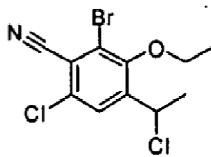


25 Tetrahidroborato de sodio (38 mg, 0,99 mmol) se añadió a una mezcla de 4-acetilo-2-bromo-6-cloro-3-etoxi benzonitrilo (200 mg, 0,7 mmol) en metanol (5 ml, 100 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró y se repartió entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar 2-bromo-6-cloro-3-etoxi-4-(1-hidroxietilo)benzonitrilo crudo como un aceite claro (0,15 g, 100%), CLEM calculado para $C_{11}H_{11}BrClNO_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 303,9, 305,9; Encontrado: 304,0, 305,9.

30 *Paso 4. 2-Bromo-6-cloro-4-(1-cloroetilo)-3-etoxibenzonitrilo*

35

40



50

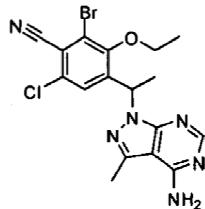
45 El cloruro cianúrico (0,11 g, 0,59 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (3 ml, 40 mmol). Después de agitarse durante unos pocos minutos, una solución de 2-bromo-6-cloro-3-etoxi-4-(1-hidroxietilo)benzonitrilo (150 mg, 0,49 mmol) en cloruro de metileno (3 ml, 50 mmol) se añadió. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución sat. NaHCO₃, agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna flash, eluyendo un gradiente de 0-30% de EtOAc/Hexano para dar 2-bromo-6-cloro-4-(1-cloroetilo)-3-etoxibenzonitrilo (0,12 g, 75%) como un semisólido, CLEM calculado para $C_{11}H_{10}BrCl_2NO$ ($M+H$)⁺: m/z = 323,9, 320,9; Encontrado: (mala ionización).

55

*Paso 5. 4-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-i)]etilo]-2-bromo-6-cloro-3-etoxibenzonitrilo*

55

60



65 Se añadió hidruro sódico (16 mg, 0,41 mmol) a una mezcla de 3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (33 mg, 0,22 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml, 40 mmol) y se agitó durante 10 minutos. 2-bromo-6-cloro-4-(1-

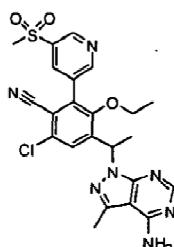
cloroetilo)-3-etoxibenzonitrilo (60 mg, 0,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y la reacción se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 0-10%, para dar 4-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-2-bromo-6-cloro-3-etoxibenzonitrilo (0,05 g, 60%) como un sólido, CLEM calculado para C₁₇H₁₆BrCIN₆O (M+H)⁺: m/z = 437,0, 435,0; Encontrado: 436,9, 434,7.

*Paso 6. 4-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-6-cloro-3-etoxi-2-[5-(metilsulfonilo)piridina-3-il]benzonitrilo*

10

15

20



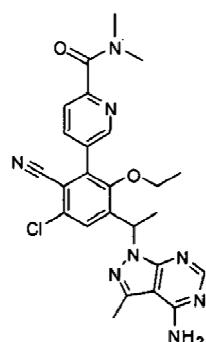
A una mezcla de 4-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-2-bromo-6-cloro-3-ethoxibenzonitrilo (20 mg, 0,04 mmol) y 3-(metilsulfonilo)-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina (19 mg, 0,069 mmol) en acetonitrilo (2 ml, 40 mmol) se añadió carbonato de sodio (10 mg, 0,09 mmol) en agua (0,5 ml, 30 mmol). La reacción se desgasificó con burbujeo de nitrógeno. 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) complejo con diclorometano (1:1) (2 mg, 0,002 mmol) se añadió y se desgasificó con más N₂. La reacción se calentó a 100°C durante 2 horas. El producto bruto se purificó sobre preparativa LC-MS (acetonitrilo, agua, TFA) para dar el producto deseado (0,004 g, 20%) como un sólido blanco amorfico. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para C₂₃H₂₂CIN₇O₃S (M+H)⁺: m/z = 512,1; Encontrado: 512,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,20 (d, J=2,1 Hz, 1H), 9,12 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,61 (t, J=2,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,36 (q, J=7,0 Hz, 1H), 3,54 (dt, J=14,0, 7,0 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,36-3,30 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,81 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,92 (t, J=6,0, 0,9 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 44. 5-(3-(1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenilo)-N,N-dimetilpicolinamida

40

45

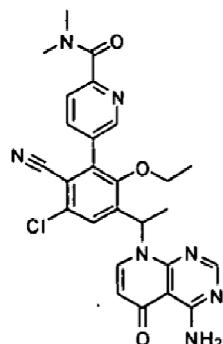
50



El compuesto de título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 43, Paso 6, pero utilizando N,N-dimetilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)picolinamida (Peptech, CatnºBE1622) para dar el producto bruto que se purificó en preparativa LC-MS (acetonitrilo, agua, TFA) para dar el producto deseado (0,005 g, 22%) como un sólido blanco amorfico. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para C₂₅H₂₅CIN₈O₂ (M+H)⁺: m/z = 505,1; Encontrado: 505,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,72 (dd, J=2,1, 0,7 Hz, 1H), 8,14 a 8,12 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (dd, J=8,0, 0,7 Hz, 1H), 6,35 (q, J=7,0 Hz, 1H), 3,61-3,48 (m, 1H), 3,42-3,31 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,80 (d, J=7,1 Hz, 3H), 0,92 (t, J=7,0 Hz, 3H).

65

Ejemplo de Referencia 45. 5-{3-[1-(4-amino-5-oxopirido[2,3-d]pirimidina-8(5H)-il)etilo]-5-cloro-6-ciano-2-ethoxifenilo}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida



5

10

15

Paso 1. 4-[1-(4-amino-5-oxopirido[2,3-d]pirimidina-8(5H)-il)etilo]-2-bromo-6-cloro-3-ethoxibenzonitrilo

20

25



30

35

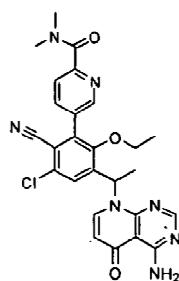
Se añadió hidruro sódico (16 mg, 0,41 mmol) a una mezcla de 4-aminopirido[2,3-d]pirimidina-5(8H)-ona (36 mg, 0,22 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml, 40 mmol) y se agitó durante 10 minutos. 2-Bromo-6-cloro-4-(1-cloroetilo)-3-ethoxibenzonitrilo (Ejemplo 43, Paso 4) (60 mg, 0,2 mmol en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió y la reacción se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por FCC eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (0-10%), para dar 4-[1-(4-amino-5-oxopirido[2,3-d]pirimidina-8(5H)-il)etilo]-2-bromo-6-cloro-3-ethoxi-benzonitrilo (0,04 g, 50%) como un sólido, CLEM calculado para C₁₈H₁₅BrClN₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 450,0, 448,0; Encontrado: 450,0, 448,0.

40

Paso 2. 5-{3-[1-(4-amino-5-oxopirido[2,3-d]pirimidina-8(5H)-il)etilo]-5-cloro-6-ciano-2-ethoxifenilo}-N,N-dimetilopiridina-2-carboxamida

45

50



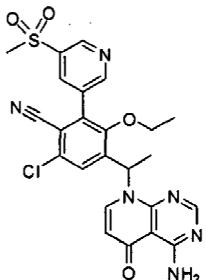
55

60

A una mezcla de 4-[1-(4-amino-5-oxopirido[2,3-d]pirimidina-8(5H)-il)etilo]-2-bromo-6-cloro-3-ethoxibenzonitrilo (20 mg, 0,04 mmol) y {6-[(dimetilamino)carbonilo]piridina-3-il}ácido borónico (13 mg, 0,069 mmol) en acetonitrilo (2 ml, 40 mmol) se añadió carbonato de sodio (10 mg, 0,09 mmol) en agua (0,5 ml, 30 mmol). La reacción se desgasificó con burbujeo de nitrógeno. El complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)[ferroceno] dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (2 mg, 0,002 mmol) se añadió y se desgasificó más con N₂. La reacción se calentó a 100°C durante 1 h. El producto bruto se purificó sobre preparativa LC-MS (acetonitrilo, agua, TFA) para dar el producto deseado (0,005 g, 20%) como un sólido blanco amorfio. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para C₂₆H₂₄CIN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 518,1; Encontrado: 518,1.

65

Ejemplo de Referencia 46. 4-(1-(4-amino-5-oxopirido[2,3-d]pirimidina-8(5H)-il)etilo)-6-cloro-3-etoxi-2-(5-(metilsulfonilo)piridina-3-il)benzonitrilo



5

10

15

El compuesto de título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 45, Paso 2, pero usando 3-(metilsulfonilo)-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina (de Anisyn Inc., CatnºCT601515-3) para dar el producto bruto que se purificó en preparativa LC-MS (acetonitrilo, agua, TFA) para dar el producto deseado (0,005 g, 22%) como sólido blanco amorfio. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{24}H_{21}ClN_6O_2S$ ($M+H$)⁺: m/z = 525,1; Encontrado: 525,2.

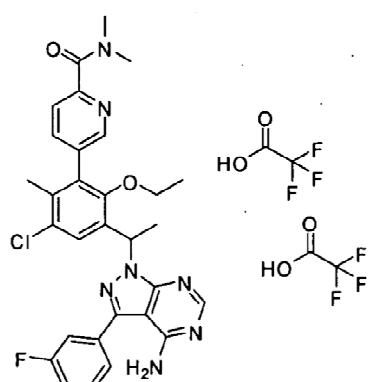
20

Ejemplo de Referencia 47. 5-(3-[1-[4-amino-3-(3-fluorofenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida bis(trifluoroacetato)

25

30

35



40

45

A una solución de 5-[3-[1-[4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-metilofenilo}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (del Ejemplo 15) (15 mg, 0,025 mmol), (3-fluorofenilo)ácido borónico (de Aldrich) (6,9 mg, 0,050 mmol), carbonato de sodio (16 mg, 0,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,1 ml)/agua (74 μ L) bajo N₂ se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,9 mg, 0,0025 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,05%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de bis-TFA. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{30}H_{30}ClFN_7O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 574,2; Encontrado: 574,2.

50

Ejemplo de Referencia 48. 5-(3-{1-[4-amino-3-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5 -cloro-2-etoxi-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida bis(trifluoroacetato)

5

10

15

20

25

30

35

40

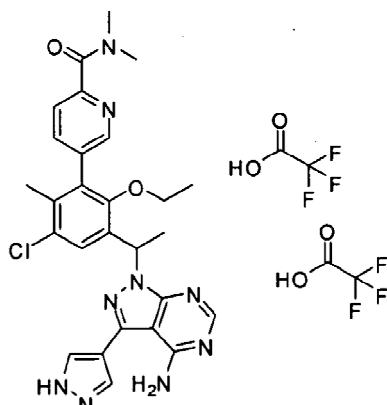
45

50

55

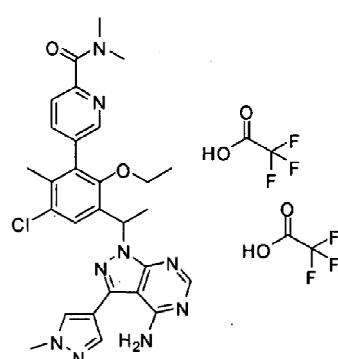
60

65



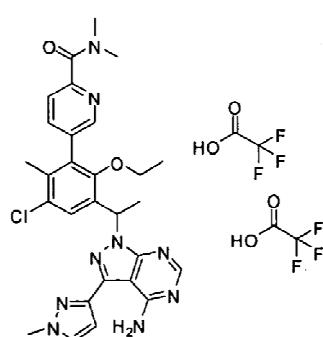
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, usando 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol (de Aldrich) en lugar de (3-fluorofenilo) ácido borónico. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{27}H_{29}ClN_9O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 546,2; Encontrado: 546,2.

Ejemplo de Referencia 49. 5-(3-{1-[4-amino-3-(1-metilo-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida bis(trifluoroacetato)



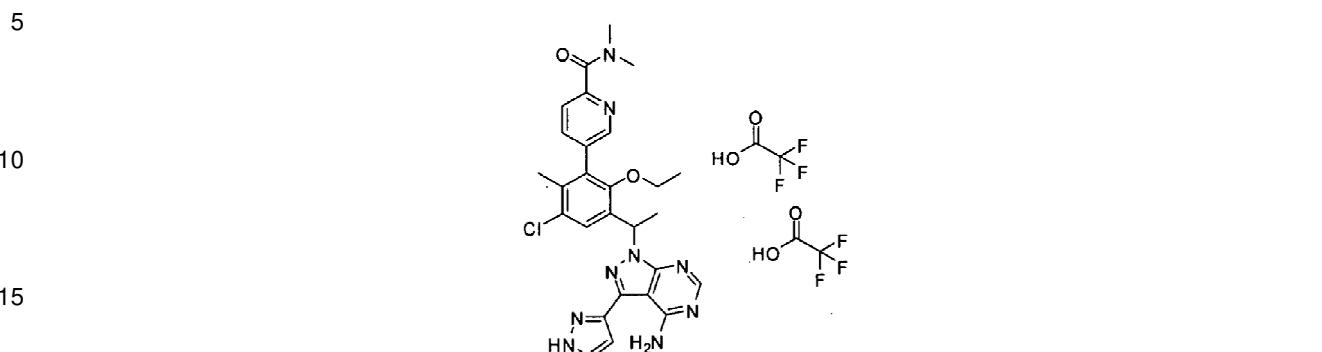
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, utilizando 1-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol (de Aldrich) en lugar de (3-fluorofenilo) de ácido borónico. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{28}H_{31}ClN_9O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 560,2; Encontrado: 560,2.

Ejemplo de Referencia 50. 5-(3-{1-[4-amino-3-(1-metilo-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida bis(trifluoroacetato)



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, utilizando 1-metilo-3-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol (de Frontier) en lugar de (3-fluorofenilo) de ácido borónico. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{28}H_{31}ClN_9O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 560,2; Encontrado: 560,2.

Ejemplo de Referencia 51. 5-(3-{1-[4-amino-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida bis(trifluoroacetato)

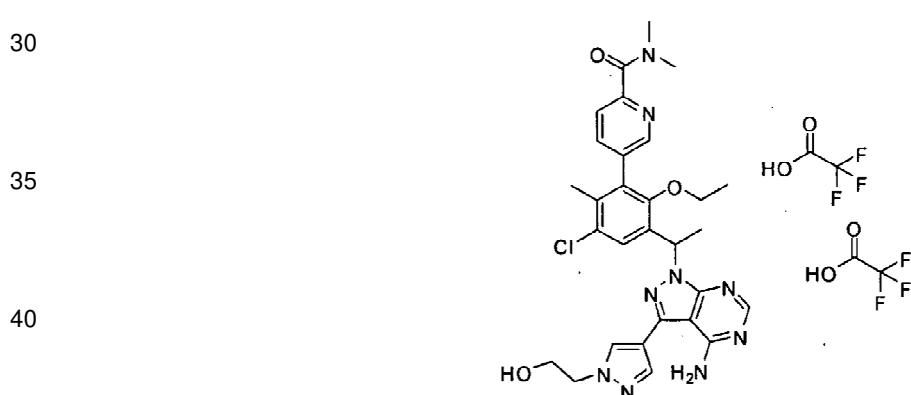


Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, utilizando 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-3-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol (de Aldrich) en lugar de (3-fluorofenilo)ácido borónico. La mezcla en bruto se trató con *HCl conc.* HCl (0,1 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la purificación. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{27}H_{29}ClN_9O_2$ ($M+H^+$): m/z = 546,2; Encontrado: 546,2.

20

25

Ejemplo de Referencia 52. 5-[3-(1-[4-amino-3-[1-(2-hidroxietilo)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina 1-il]etilo)-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida bis(trifluoroacetato)



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, utilizando 1-(2-[[terc-Butilo(dimetil)sililo]oxi]etilo)-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol (del Ejemplo 20, Paso 3) en lugar de (3-fluorofenilo)ácido borónico. La mezcla en bruto se trató con *HCl conc.* HCl (0,1 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la purificación. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{29}H_{33}ClN_9O_3$ ($M+H^+$): m/z = 590,2; Encontrado: 590,2.

45

50

Ejemplo de Referencia 53. 5-[3-[1-(4-amino-3-ciclopropilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida bis(trifluoroacetato)



Una mezcla de 5-{3-[1-(4-amino-3-yodo-1H-5-cloro-2-etoxy-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-6-metilfenilo}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (11 mg, 0,018 mmol, intermedio racémico del Ejemplo 15), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (3,2 mg, 0,022 mmol), fosfato de potasio (12 mg, 0,054 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,42 mg, 0,00036 mmol) en tolueno (0,05 ml)/agua (0,02 ml) (v/v, 3/1) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con MeOH, y después se filtró. El filtrado se purificó en RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,05%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de la sal bis-TFA. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{27}H_{31}ClN_7O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 520,2; Encontrado: 520,2.

10 **Ejemplo de Referencia 54. 5-{3-[1-(4-amino-3-ciano-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida**



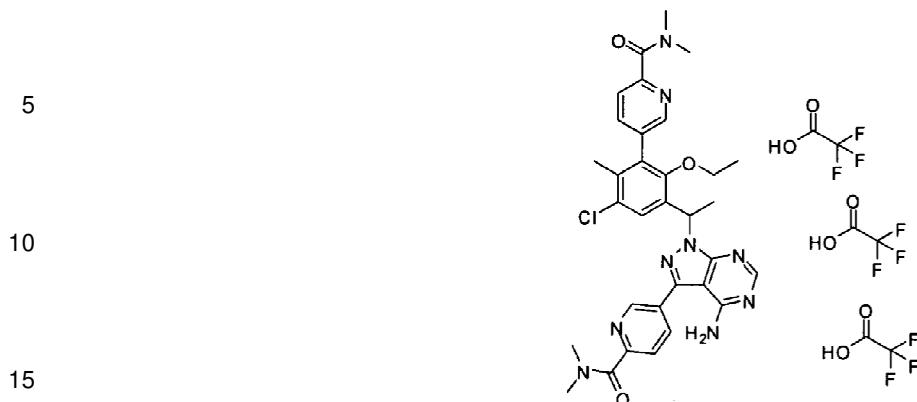
30 Una mezcla de 5-{3-[1-(4-amino-3-yodo-1H-5-cloro-2-etoxy-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-6-metilfenilo}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (13 mg, 0,021 mmol, intermedio racémico del Ejemplo 15) y cianuro de cobre (12 mg, 0,13 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,2 ml) se calentó a 120°C durante la noche. La mezcla se filtró y se purificó en RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{25}H_{26}ClN_8O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 505,2; Encontrado: 505,2.

35 **Ejemplo de Referencia 55. 5-(3-[1-[4-amino-3-(4-fluorofenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo]-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida bis(trifluoroacetato)**



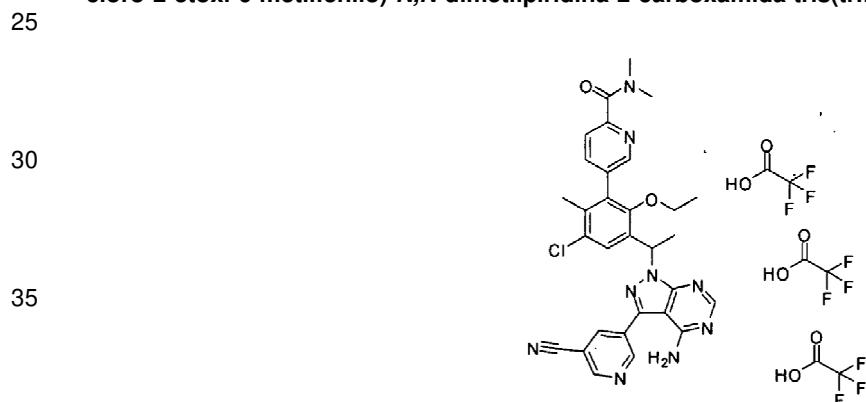
55 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, utilizando 4-ácido fluorofenilborónico (de Aldrich) en lugar de (3-fluorofenilo)ácido borónico. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculó para $C_{30}H_{30}ClFN_7O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 574,2; Encontrado: 574,2.

Ejemplo de Referencia 56. 5-{4-amino-1-[1-(5-cloro-3-{6-[(dimetilamino)carbonilo]piridina-3-il}-2-etoxy-4-metilfenilo)etilo]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-il}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida tris(trifluoroacetato)



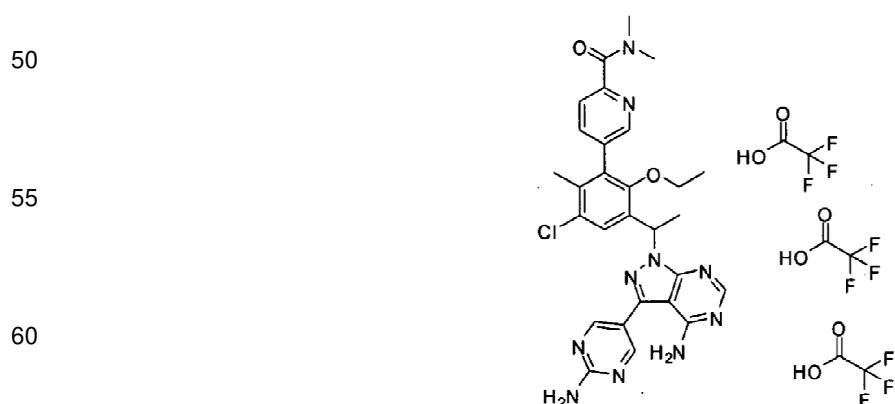
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, usando *N,N*-dimetilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina-2-carboxamida (de Peptech) en lugar de (3-fluorofenilo)ácido borónico. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{32}H_{35}ClN_9O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 628,3; Encontrado: 628,3.

Ejemplo de Referencia 57. 5-(3-{1-[4-amino-3-(5-cianopiridina-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida tris(trifluoroacetato)



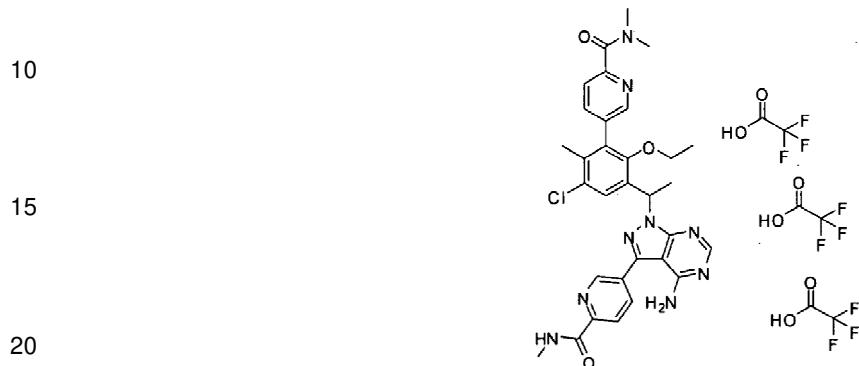
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, usando 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)nicotinonitrilo (de Frontier) en lugar de (3-fluorofenilo)ácido borónico. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{30}H_{29}ClN_9O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 582,2; Encontrado: 582,2.

Ejemplo de Referencia 58. 5-(3-{1-[4-amino-3-(2-aminopirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida tris(trifluoroacetato)



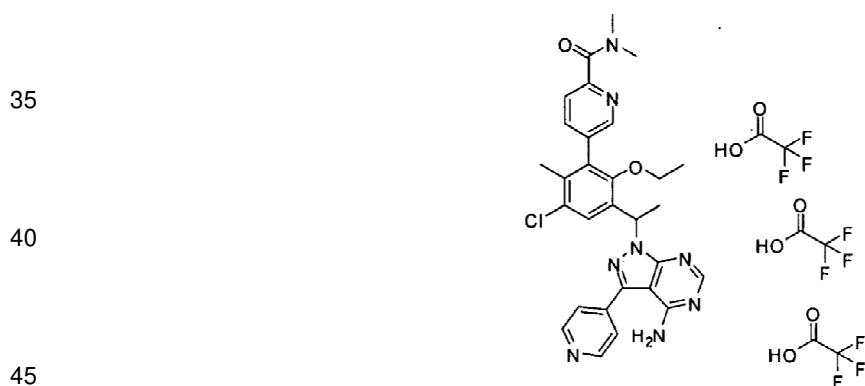
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, usando 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)pirimidina-2-amina en lugar de (3-fluorofenilo)ácido borónico. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{28}H_{30}ClN_{10}O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 573,2; Encontrado: 573,2.

- 5 **Ejemplo de Referencia 59.** 5-[3-[1-(4-amino-3-[6-[(metilamino)carbonilo]piridina-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida tris(trifluoroacetato)



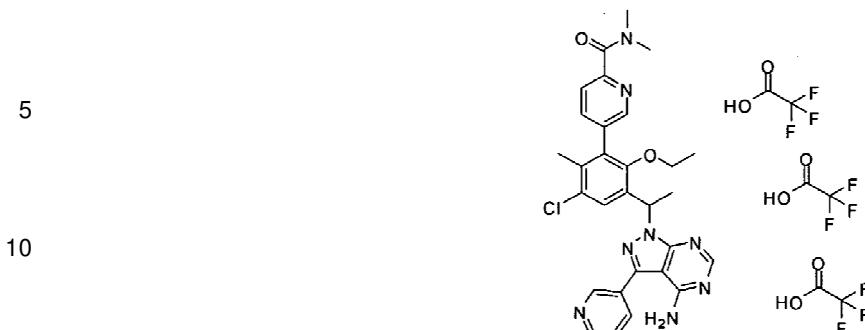
25 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, usando N-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina-2-carboxamida (de Frontier) en lugar de (3-fluorofenilo)ácido borónico. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{31}H_{33}ClN_9O_3$ ($M+H$) $^+$: m/z = 614,2; Encontrado: 614,2.

- 30 **Ejemplo de Referencia 60.** 5-[3-[1-(4-amino-3-piridina-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida tris(trifluoroacetato)



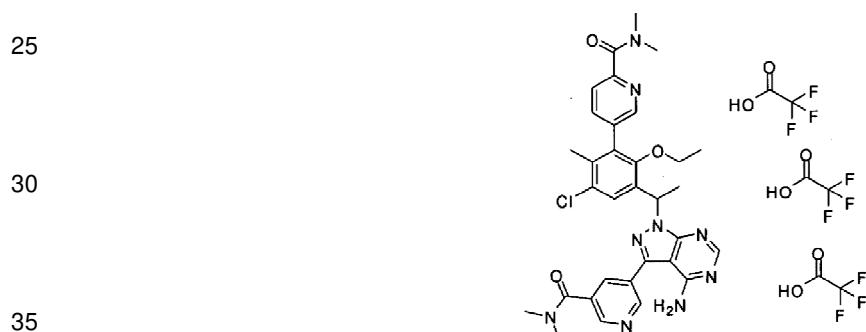
50 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, utilizando 4-ácido piridinilborónico (de Aldrich) en lugar de (3-fluorofenilo)ácido borónico. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculó para $C_{29}H_{30}ClN_8O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 557,2; Encontrado: 557,2.

Ejemplo de Referencia 61. 5-[3-[1-(4-amino-3-piridina-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida tris(trifluoroacetato)



20

Ejemplo de Referencia 62. 5-[3-[1-(4-amino-3-[5-(dimetilamino)carbonilo]piridina-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida tris(trifluoroacetato)



40

Ejemplo de Referencia 63. 1-[1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-oxetan-3-il)azetidina-3-il]fenilo]etilo}-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina

45



90

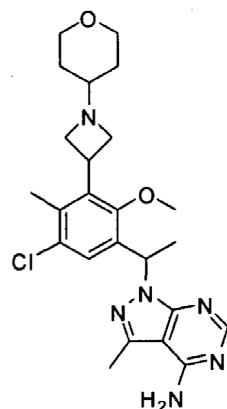
60

65

Alguna mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina (21 mg, 0,046 mmol, intermedio racémico del Ejemplo 2, Paso 1), oxetan-3-ona (del Synthonix, 3,6 mg, 0,050 mmol), y trietilamina (20 μ L, 0,14 mmol) en cloruro de metileno (0,32 ml) se añadió resina de triacetoxiborohidruro de sodio (40 mg, 0,091 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró y después se purificó por RP-HPLC (columna C18 XBridge,

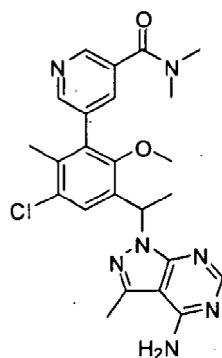
eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de hidróxido de amonio, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado (2 mg, 9,9%). El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{22}H_{28}ClN_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 443,2; Encontrado: 443,1.

5 **Ejemplo de Referencia 64. 1-(1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)azetidina-3-il]fenilo)etilo)-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina**



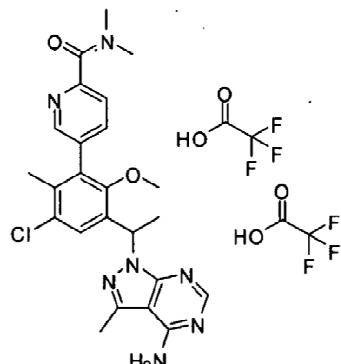
25 A una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina (21 mg, 0,046 mmol, intermedio racémico del Ejemplo 2, Paso 1)), tetrahidro-4H-piran-4-ona (de Aldrich, 4,6 μL, 0,050 mmol), y trietilamina (20 μL, 0,14 mmol) en cloruro de metileno (0,32 ml) se añadió resina de triacetoxiborohidruro de sodio (40 mg, 0,091 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a TA. La mezcla se filtró y se concentró y después se purificó por RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{24}H_{32}ClN_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 471,2; Encontrado: 471,2.

35 **Ejemplo de Referencia 65. 5-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilo-fenilo}-N,N-dimetilnicotinamida**



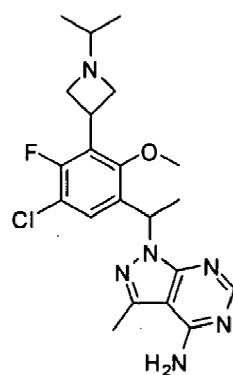
40 Una mezcla de 1-[1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (25 mg, 0,061 mmol) (quiral puro, primer pico del Ejemplo 20, Paso 2), N,N-dimetilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2 il)nicotinamida (de Peptech) (25 mg, 0,091 mmol), carbonato de sodio (13 mg, 0,12 mmol) y 55 [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dchloropaladio(II), complejo con dchlorometano (1:1) (9,9 mg, 0,012 mmol) en acetonitrilo (0,8 ml)/agua (0,3 ml) se desgasificó con N₂ y después se agitó a 95°C durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 480,2; Encontrado: 480,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (1H, s), 8,54 (1H, br s), 8,13 (1H, s), 7,82 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,42 (2H, s ancho), 6,28 (1H, q, J=6,5 Hz), 3,22 (3H, s), 2,95 (6H, m), 2,58 (3H, s), 2,04 (3H, s), 1,77 (3H, d, J=6,5 Hz) ppm.

Ejemplo de Referencia 66. 5-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilo-fenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida bis(trifluoroacetato)



Una mezcla de 1-[1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (25 mg, 0,061 mmol) (quiral puro, primer pico del Ejemplo 20, Paso 2), *N,N*-dimetilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina-2-carboxamida (25 mg, 0,091 mmol), carbonato de sodio (13 mg, 0,12 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dcloropaladio(II), complejo con dclorometano (1:1) (9,9 mg, 0,012 mmol) en acetonitrilo (0,8 ml)/agua (0,3 ml) se desgasificó con N₂ y después se agitó a 95°C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,05%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado como bis- sal TFA. El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para C₂₄H₂₇CIN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 480,2; Encontrado: 480,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,78 (2H, br s), 8,48 (1H, m), 8,36 (1H, s), 7,86 (1H, br s), 7,65 (1H, br s), 7,58 (1H, s), 6,33 (1H, q, J=7,0 Hz), 3,19 (3H, s), 3,03 (3H, s), 2,97 (3H, s), 2,62 (3H, s), 2,06 (3H, s), 1,81 (3H, d, J=7,0 Hz) ppm.

Ejemplo de Referencia 67. 1-[1-[5-cloro-4-fluoro-3-(1-isopropilazetidina-3-il)-2-metoxifenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina



Paso 1. 1-[1-(3-Azetidina-3-il-5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-diclorhidrato de amina

terc-Butilo 3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-fluoro-2-metoxifenilo]azetidina-1-carboxilato (1,6 g, 3,2 mmol, del Ejemplo 13, paso 7) se trató con cloruro de 4,0 M de hidrógeno en dioxano (8,15 ml, 32,6 mmol) en cloruro de metileno (17 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad para dar el producto deseado. CLEM calculado para C₁₈H₂₁CIFN₆O (M+H)⁺: m/z = 391,1; Encontrado: 391,1.

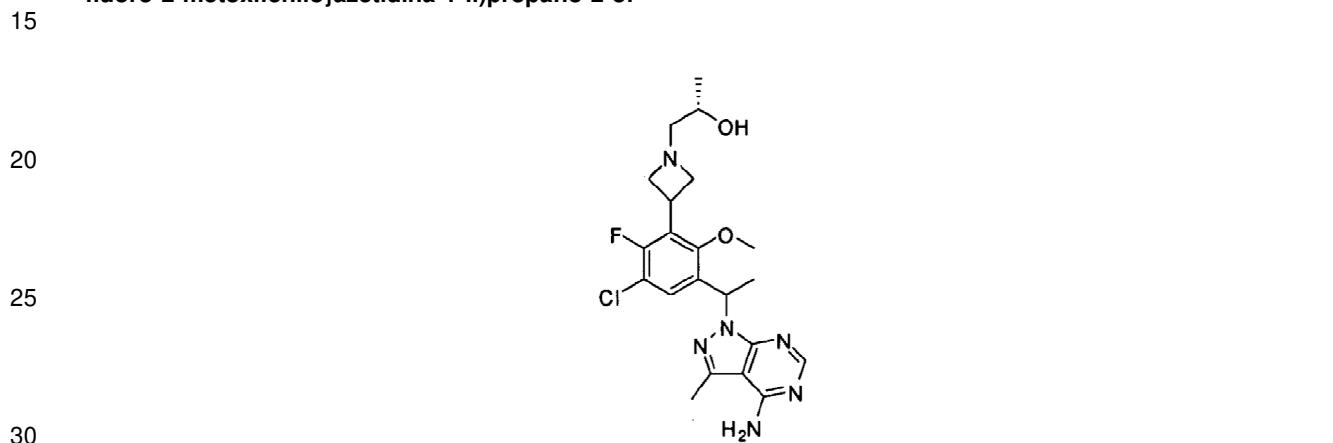
Paso 2. 1-[1-[5-cloro-4-fluoro-3-(1-isopropilazetidina-3-il)-2-metoxifenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina

A una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il-5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina (0,90 g, 1,9 mmol, Ejemplo 67, paso 1), acetona (1,0 ml, 14 mmol) y trietilamina (2,5 ml, 18 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se añadió resina de triacetoxiborohidruro de sodio (2,5 g, 5,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se filtró, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (870 mg, 100%). CLEM calculado para C₂₁H₂₇CIFN₆O (M+H)⁺: m/z = 433,2; Encontrado: 433,1

Paso 3. Enantiómero individual de 1-[1-[5-cloro-4-fluoro-3-(1-isopropilazetidina-3-il)-2-metoxifenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amino

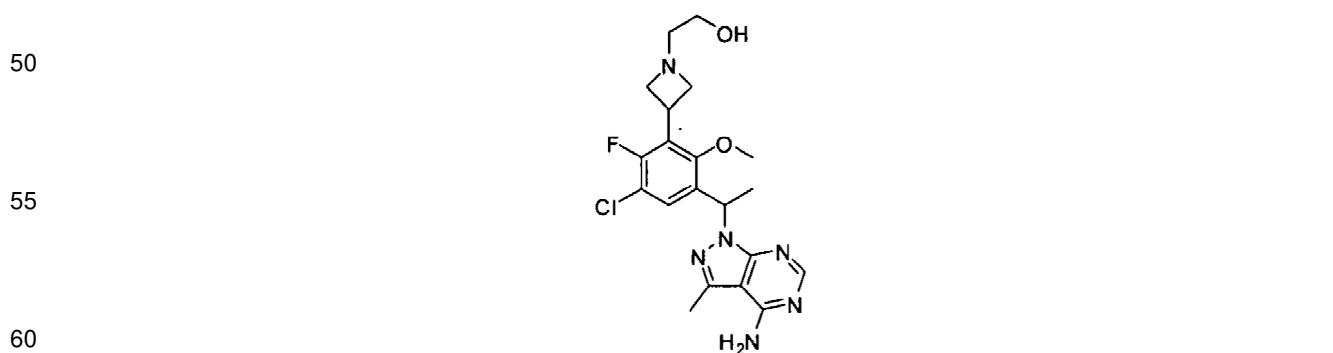
Los enantiómeros de 1-[1-[5-cloro-4-fluoro-3-(1-isopropilazetidina-3-il)-2-metoxifenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amino (870 mg, 2,0 mmol) se separaron en una columna Phenomenex Lux Cellulose-2, eluyendo con etanol al 10% en hexanos, a un caudal de 18mL/min, y la carga de la columna de ~8 mg/inyección para separar dos enantiómeros. En primer pico de tiempo de retención de 10,9 min; segundo pico de tiempo de retención 13,6 min. Las fracciones de la primera cresta (110 mg, 13%) se concentraron y se purificaron usando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de un acetonitrilo/agua que contiene hidróxido de amonio 0,1%, a un caudal de 30 ml/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para $C_{21}H_{21}ClFN_6O$ ($M+H$)⁺: m/z = 433,2; Encontrado: 433,1

Ejemplo de Referencia 68. (2 S)-1-(3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-fluoro-2-metoxifenilo]azetidina-1-il)propano-2-ol



A una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il)-5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina (15 mg, 0,032 mmol, del Ejemplo 67, Paso 1) y trietilamina (18 μ L, 0,13 mmol) en etanol (0,53 ml) se añadió (S)-(-)-metiloxirano (6,8 μ L, 0,097 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 3 h, después se purificó en RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado. Los enantiómeros se separaron en una columna Phenomenex Lux Cellulose C-4 (5 μ m, 21,2 x 250 mm), eluyendo con etanol al 20% en hexanos, a un caudal de 18mL/min, para dar dos enantiómeros. El primer pico (2,7 mg, 18%) tiempo de retención 8,9 min; CLEM calculado para $C_{21}H_{27}ClFN_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 449,2; Encontrado: 449,1. ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8,11 (1H, s), 7,42 (1H, d, J =8,5 Hz), 7,25 (2H, br s), 6,21 (1H, q, J =7,5 Hz), 4,28 (1H, d, J =4,0 Hz), 3,82 (3H, m), 3,62 (3H, s), 3,55 (1H, m), 3,05 (1H, m), 2,97 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,28 (2H, m), 1,70 (2H, d, J =7,5 Hz), 1,00 (3H, d, J =6,0 Hz) ppm. En el segundo pico de tiempo de retención 10,0 min.

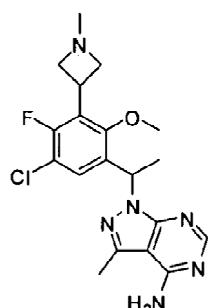
Ejemplo de Referencia 71. 2-(3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-fluoro-2-metoxifenilo]azetidina-1-il)etanol



A una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il)-5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina (19 mg, 0,041 mmol, intermedio racémico del Ejemplo 67, Paso 1) y trietilamina (28 μ L, 0,20 mmol) en metanol (0,1 ml)/acetonitrilo (0,1 ml)/tetrahidrofuran (0,1 ml) se añadió {[terc-

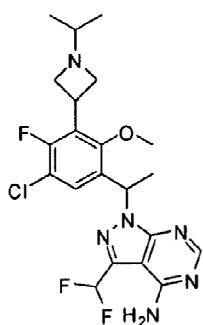
5 *Butilo(dimetilo)sililo]oxi}acetaldehído (39 µL, 0,20 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (22 mg, 0,10 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se trató con cloruro de hidrógeno en agua (0,07 ml, 0,4 mmol) a temperatura ambiente durante 10 min y después se purificó en RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado (2,5 mg, 13%). El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{20}H_{25}ClFN_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 435,2; Encontrado: 435,1.*

10 **Ejemplo de Referencia 72. 1-{1-[5-cloro-4-fluoro-2-metoxi-3-(1-oxetan-3-ilazetidina-3-il)fenilo]etilo}-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina**



15 A una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il)-5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina (19 mg, 0,041 mmol) intermedio racémico del Ejemplo 67, Paso 1) y trietilamina (28 µL, 0,20 mmol) en metanol (0,1 ml)/acetonitrilo (0,1 ml)/tetrahidrofurano (0,1 ml) se añadió formaldehído al 37% (15 µL, 0,20 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (22 mg, 0,10 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se purificó en RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado (1,2 mg, 6,3%). El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{19}H_{23}ClFN_6O$ ($M+H$)⁺: m/z = 405,2; Encontrado: 405,1.

20 **Ejemplo de Referencia 73. 1-{1-[5-cloro-4-fluoro-3-(1-isopropylazetidina-3-il)-2-metoxifenilo]etilo}-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina**



25 **Paso 1. 3-{3-[1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-fluoro-2-metoxifenilo}azetidina-1-carboxilato**

30 A una mezcla *terc-Butilo* 3-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-2-fluoro-6-metoxifenilo]azetidina-1-carboxilato (0,77 g, 2,0 mmol, intermedio racémico del Ejemplo 13, Paso 6,), 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amino (0,58 g, 2,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (6,9 ml) se añadió yoduro de potasio (34 mg, 0,20 mmol) y carbonato de cesio (0,99 g, 3,0 mmol). La mezcla resultante se calentó a 140°C y se agitó durante 3 h. Después de enfriarse, la solución clara se tomó en agua y acetato de etilo (EtOAc). El sólido se diluyó con agua y EtOAc, y se agitó hasta que se disolvió. Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (eluyendo con 0 a 100% EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (0,55 g, 45%). CLEM calculado para $C_{22}H_{26}ClFIN_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 603,1; Encontrado: 602,9.

Paso 2. 3-[3-[1-(4-amino-3-vinilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-fluoro-2-metoxifenilo]azetidina-1-carboxilato

A una solución *terc-Butilo* 3-[3-[1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-fluoro-2-metoxifenilo]azetidina-1-carboxilato (0,55 g, 0,91 mmol), 4,4,5,5-tetrametilo-2-vinilo-1,3,2-dioxaborolano (0,281 g, 1,82 mmol), carbonato de sodio (0,580 g, 5,47 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml)/agua (2,73 ml) en N₂ se añadió tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0,105 g, 0,0910 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante la noche.

5 Despues de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos, seguido de 0-10% de MeOH en diclorometano) para dar el producto deseado (0,34 g, 74%). CLEM calculado para C₂₄H₂₉CIFN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 503,2; Encontrado: 503,1.

10 Paso 3. 3-[3-[1-(4-amino-3-(1,2-dihidroxietilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-fluoro-2-metoxifenilo]azetidina-1-carboxilato

A una solución *terc-Butilo* 3-[3-[1-(4-amino-3-vinilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-fluoro-2-metoxifenilo]azetidina-1-carboxilato (340 mg, 0,680 mmol) en *terc-* butilo alcohol (5 ml) se añadió N-metilmorfolina N-óxido (87 mg, 0,74 mmol) y agua (2,1 ml). A esta solución se añadió a continuación 4% de tetróxido de osmio (0,21 ml, 0,034 mmol). Despues de agitarse durante 3 h, se añadió otro equivalente de N-metilmorfolina N-óxido. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto bruto (0,4 g, 100%) que se usaron directamente en la siguiente etapa. CLEM calculado para C₂₄H₃₁CIFN₆O₅(M+H)⁺: m/z = 537,2; Encontrado: 537,2.

Paso 4. 3-[3-[1-(4-amino-3-formilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-fluoro-1-metoxifenilo]azetidina-1-carboxilato

25 A una solución de *terc-Butilo* 3-(3-[1-(4-amino-3-(1,2-dihidroxietilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-fluoro-2-metoxifenilo)azetidina-1-carboxilato (0,40 g, 0,74 mmol) en tetrahidrofurano (5,6 ml)/agua (3,4 ml) se añadió ácido acético (0,011 ml, 0,19 mmol) y peryodato de sodio (0,478 g, 2,23 mmol) a 0°C. Despues de agitarse durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (0,35 g, 92%) que se usó directamente en la siguiente etapa. CLEM calculado para C₂₃H₂₇CIFN₆O₄ (M+H)⁺: m/z = 505,2; Encontrado: 505,1.

Paso 5. 3-(3-[1-(4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-fluoro-2-metoxifenilo)azetidina-1-carboxilato

35 A una solución *terc-Butilo* 3-[3-[1-(4-amino-3-formilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-fluoro-2-metoxifenilo]azetidina-1-carboxilato (0,35 g, 0,69 mmol) en cloruro de metileno (4 ml) se enfrió a 0°C se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (0,23 ml, 1,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, despues se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y después se concentró y se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 0 a 100% EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (0,21 g, 57%). CLEM calculado para C₂₃H₂₇CIF₃N₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 527,2; Encontrado: 527,2.

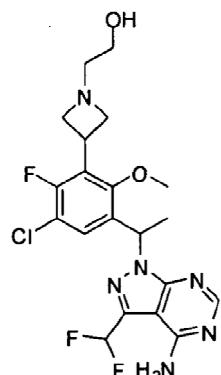
Paso 6. 1-[1-(3-Azetidina-3-il)-5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenilo]etilo]-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina dihidrocloruro de 4-amina

45 *terc-Butilo* 3-(3-[1-(4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-fluoro-2-metoxifenilo)azetidina-1-carboxilato (0,21 g, 0,40 mmol) se trató con cloruro de 4,0 M de hidrógeno en dioxano (1 ml, 4 mmol) en cloruro de metileno (4 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró para dar el producto deseado (0,177 g, 89%). CLEM calculado para C₁₈H₁₉CIF₃N₆O (M+H)⁺: m/z = 427,1; Encontrado: 427,1.

50 Paso 7. 1-[1-(5-cloro-4-fluoro-3-(1-isopropilazetidina-3-il)-2-metoxifenilo]etilo]-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina

55 A una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il)-5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenilo]etilo]-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina (45 mg, 0,090 mmol), acetona (37 mg, 0,63 mmol) y trietilamina (63 μL, 0,45 mmol) en cloruro de metileno (0,9 ml) se añadió resina de triacetoxiborohidruro de sodio (0,12 g, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, despues se filtraron, se concentraron y se purificaron en RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado (2,5 mg, 6,8%). El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para C₂₁H₂₅CIF₃N₆O (M+H)⁺: m/z = 469,2; Encontrado: 469,2.

Ejemplo de Referencia 74. 2-[3-(3-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-6-fluoro-2-metoxifenilo)azetidina-1-il]etanol



5

10

15

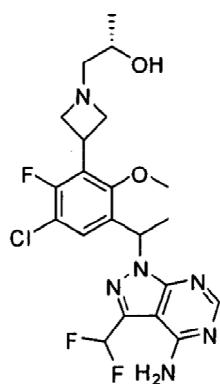
A una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il-5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenilo)etilo]-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina (45 mg, 0,090 mmol), {[terc-butilo(dimetilo)sililo]oxi}acetaldehído (110 mg, 0,63 mmol) y trietilamina (63 µL, 0,45 mmol) en cloruro de metileno (0,9 ml) se añadió resina de triacetoxiborohidruro de sodio (0,12 g, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se filtró. El filtrado se trató con cloruro de 6,0 M de hidrógeno en agua (0,2 ml, 0,9 mmol), y se purificó en RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 ml/min) para dar el producto deseado (2,5 mg, 5,6%). CLEM calculado para $C_{20}H_{23}ClF_3N_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 471,1; Encontrado: 471,2. El producto racémico se separó en una columna Phenomenex Lux Cellulose-4, eluyendo con etanol al 20% en hexanos, a un caudal de 18mL/min, y la carga de la columna de ~4 mg/inyección para separar dos enantiómeros. En primer pico de tiempo de retención 13,1 min; segundo pico de tiempo de retención 16,3 min.

Ejemplo de Referencia 76. (2S)-1-[3-(3-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-6-fluoro-2-metoxifenilo)azetidina-1-il]propano-2-ol

35

40

45



A una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il-5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenilo)etilo]-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-dihidrocloruro de 4-amino (51 mg, 0,10 mmol, intermedio racémico del Ejemplo 73, Paso 6) y trietilamina (57 µL, 0,41 mmol) en etanol (1,7 ml) se añadió (S)-(−)-metiloxirano (18 µL, 0,26 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 3 h, y se purificó en RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado (2,7 mg, 5,3%). El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{21}H_{25}ClF_3N_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 485,2; Encontrado: 485,1.

60

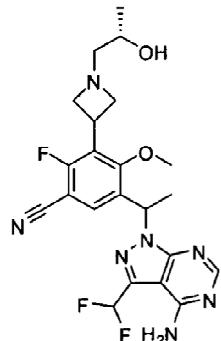
65

Ejemplo de Referencia 77. 5-(1-(4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-2-fluoro-3-(1-((S)-2-hidroxipropyl)azetidina-3-il)-4-metoxibenzonitrilo

5

10

15



20

25

A un vial de microondas que contiene (2 *S*)-1-[(3-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-6-fluoro-2-metoxifenilo)azetidina-1-il]propano-2-ol (16 mg, 0,032 mmol, del Ejemplo 76) se añadió (1,0 mg, 0,016 mmol), bis (tri-*t*-butilfosfina)paladio (6,5 mg, 0,013 mmol) y *N*-metilpirrolidinona (0,20 ml, 2,0 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ por unos pocos minutos antes de la adición de cianuro de zinc (7,5 mg, 0,064 mmol). La mezcla resultante se agitó a 130°C durante la noche y después se enfrió y se purificó en RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado (1,8 mg, 11,2%). El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para C₂₂H₂₅F₃N₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 476,2; Encontrado: 476,2

25

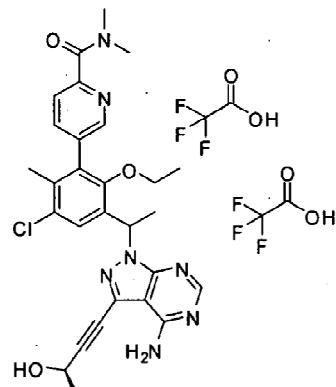
Ejemplo de Referencia 79. 5-[3-(1-{4-amino-3-[(3 *R*)-3-hidroxibut-1-in-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il}etilo)-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo]-*N,N*-dimetilpiridina-2-carboxamida bis(trifluoroacetato)

30

35

40

45

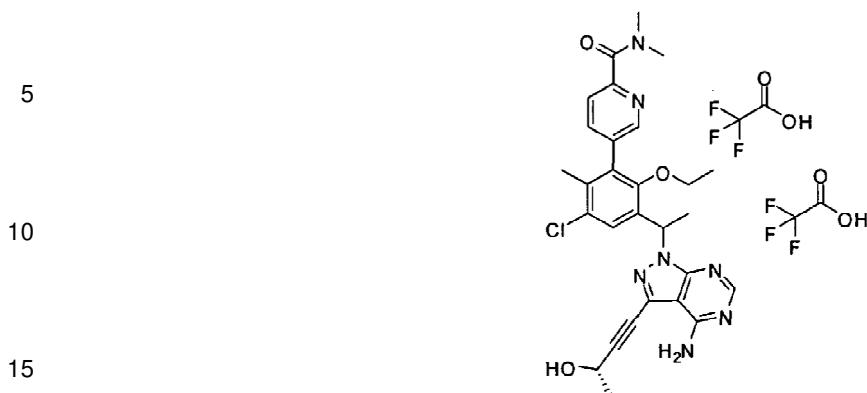


50

Una mezcla de 5-{1-[4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo-*N,N*-dimetilpiridina-2-carboxamida (9,8 mg, 0,016 mmol, intermedio racémico del Ejemplo 15) y cobre (I) yoduro (0,6 mg, 0,003 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,32 ml) se trató con (2*R*)-but-3-in-2-ol (11,3 mg, 0,162 mmol), trietilamina (4,5 µL, 0,032 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,9 mg, 0,0016 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó bajo N₂ a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla se purificó sobre RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado como una sal de bis-TFA (4,3 mg, 44%). El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para C₂₈H₃₁ClN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 548,2; Encontrado: 548,1.

55

Ejemplo de Referencia 80. 5-[3-(1-{4-amino-3-[(3S)-3-hidroxibut-1-in-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il}etilo)-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida bis(trifluoroacetato)



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo 79, con (2 S)-but-3-in-2-ol por sustitución de (2R)-but-3-in-2-ol. El producto se aisló como una mezcla de diastereómeros. CLEM calculado para C₂₈H₃₁CIN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 548,2; Encontrado: 548,1.

Ejemplo de Referencia 81. 5-[3-[1-(4-amino-3-ethilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida



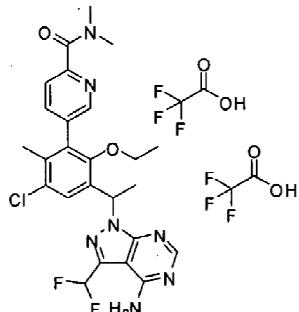
Paso 1. 5-[3-[1-(4-amino-3-vinilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-1-etoxi-6-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

A una solución de 5-[3-[1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (130 mg, 0,21 mmol, intermedio racémico del Ejemplo 15), 4,4,5,5-tetrametilo-2-vinilo-1,3,2-dioxaborolano (66 mg, 0,43 mmol), carbonato de sodio (136 mg, 1,29 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml)/agua (0,64 ml) en N₂ se añadió tetraquis(trifenilfosfina)palladio(0) (25 mg, 0,021 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua, y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos, seguido de 0-10% de MeOH en diclorometano) para dar el producto deseado (94 mg, 86%). CLEM calculado para C₂₆H₂₉CIN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 506,2; Encontrado: 506,2.

Paso 2. 5-[3-[1-(4-amino-3-ethilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-1-etoxi-6-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

5-[3-[1-(4-amino-3-vinilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (14 mg, 0,028 mmol) y 5% de platino sobre carbono (14 mg) se combinó en metanol (1 ml), al que se añadió cloruro de hidrógeno 0,25 M en agua (0,28 ml, 0,069 mmol). La suspensión se hidrogenó bajo presión de balón de H₂ a temperatura ambiente durante 3 h. La suspensión se filtró y el filtrado se purificó sobre RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado (3,9 mg, 28 %). El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para C₂₆H₃₁CIN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 508,2; Encontrado: 508,3.

Ejemplo de Referencia 82. 5-(3-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida bis(trifluoroacetato)



5

10

15

Paso 1. 5-(3-{1-[4-amino-3-(1,2-dihidroxietilo)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

A una solución de 5-{3-[1-(4-amino-3-vinilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (80 mg, 0,16 mmol, del Ejemplo 81, Paso 1) en *terc*-Butilo alcohol (1 ml) se añadió *N*-metilmorfolina *N*-óxido (20 mg, 0,17 mmol) y agua (0,50 ml). A esta solución se añadió a continuación 4% de tetróxido de osmio (5,0 µL, 0,00079 mmol). Después de agitarsese durante 3 h, otro equivalente de *N*-metilmorfolina *N*-óxido se añadió. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron, se concentraron para dar el producto deseado (0,64 g, 95%). CLEM calculado para C₂₆H₃₁CIN₇O₄ (M+H)⁺: m/z = 540,2; Encontrado: 540,2.

Paso 2. 5-{3-[1-(4-amino-3-formilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

A una solución de 5-(3-{1-[4-amino-3-(1,2-dihidroxietilo)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (70 mg, 0,13 mmol) en tetrahidrofurano (0,98 ml) y agua (0,59 ml) se añadió ácido acético (1,9 µL, 0,034 mmol) y peryodato de sodio (83 mg, 0,39 mmol) a 0°C. Después de agitarsese durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (0,059 g, 90%). CLEM calculado para C₂₅H₂₇CIN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 508,2; Encontrado: 508,1.

Paso 3. 5-(3-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida bis(trifluoroacetato)

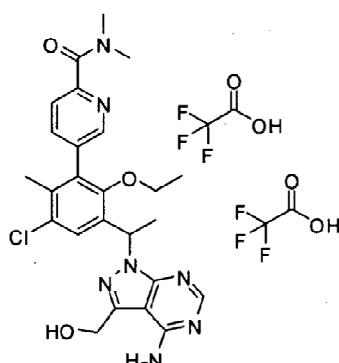
A una solución de 5-{3-[1-(4-amino-3-forinyl-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (8,8 mg, 0,017 mmol) en cloruro de metileno (0,1 ml) se enfrió a 0°C se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (5,7 µL, 0,043 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se diluyó con MeOH y se purificó en RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado como una sal de bis-TFA (0,7 mg, 8%). El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para C₂₅H₂₇CIF₂N₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 530,2; Encontrado: 530,0.

Ejemplo de Referencia 83. 5-(3-{1-[4-amino-3-(hidroximetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida bis(trifluoroacetato)

55

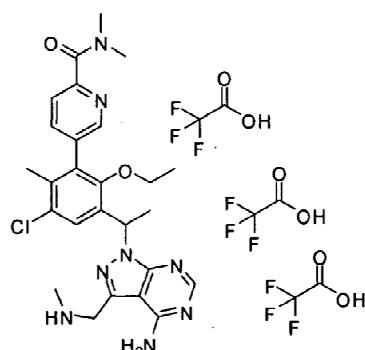
60

65



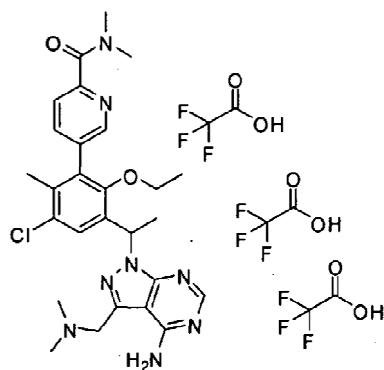
5 5-[3-[1-(4-amino-3-formilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (5,6 mg, 0,011 mmol, del Ejemplo 82, Paso 2) se trató con tetrahidroborato de sodio (0,5 mg, 0,01 mmol) en metanol (0,09 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se purificó en RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de la sal bis-TFA (2,5 mg, 45%). El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{25}H_{29}ClN_7O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 510,2; Encontrado: 510,0.

10 **Ejemplo de Referencia 84. 5-[3-(1-{4-amino-3-[(metilamino)metilo]-1H-pirazolo[4-d]pirimidina-1-il}etilo)-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida tris(trifluoroacetato)**



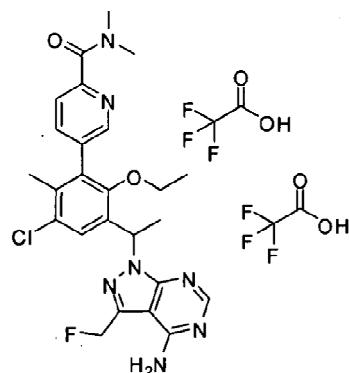
15 A una solución de 5-[3-[1-(4-amino-3-formilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (8,8 mg, 0,017 mmol, del Ejemplo 82, Paso 2) en metanol (1 ml) se añadió 2,0 m de metilamina en THF (43 μ L, 0,087 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de la adición de tetrahidroborato de sodio (1,3 mg, 0,035 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente 20 durante 2 h, después se diluyó con MeOH y se purificó en RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de TFA (4,2 mg, 48%). El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{26}H_{32}ClN_8O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 523,2; Encontrado: 523,0

35 **Ejemplo de Referencia 85. 5-[3-(1-{4-amino-3-[(dimetilamino)metilo]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il}etilo)-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida tris(trifluoroacetato)**



40 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo 84, con 2,0 dimetilamina en THF sustitución de metilamina 2,0 M en THF. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para 45 $C_{27}H_{34}ClN_8O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 537,2; Encontrado: 537,1.

Ejemplo de Referencia 86. 5-(3-{1-[4-amino-3-(fluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida bis(trifluoroacetato)



A una solución de 5-(3-{1-[4-amino-3-(hidroximetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (22 mg, 0,043 mmol, del Ejemplo 83) en cloruro de metileno (0,1 ml) enfriado a 0°C se añadió lentamente 2-metoxi-N-(2-metoxietilo)-N-(trifluoro-λ(4)-sulfanil)etanamina (12 μL, 0,065 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se diluyó con MeOH y se purificó en RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de TFA (3,9 mg, 18%). El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para C₂₅H₂₈CIFN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 512,2; Encontrado: 512,0.

Ejemplo de Referencia 87. 3-{1-[4-amino-3-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-etoxy-N-etilo-6-metilbenzamida



Paso 1. 1-(5-cloro-2-etoxy-4-metilo-3-vinilfenilo)etanona

Una mezcla de 1-(5-cloro-2-etoxy-3-yodo-4-metilfenilo)etanona (1,1 g, 3,2 mmol, del Ejemplo 14, Paso 1), 4,4,5,5-tetrametilo-2-vinilo-1,3,2-dioxaborolano (0,66 ml, 3,9 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloruropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (0,26 g, 0,32 mmol) y carbonato de potasio (1,3 g, 9,4 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml)/agua (5 ml) se desgasificó con N₂ y se calentó a 80°C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (eluyendo con 0-10% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (0,64 g, 82%). CLEM calculado para C₁₃H₁₆ClO₂ (M+H)⁺: m/z = 239,1; Encontrado: 239,1.

Paso 2. 1-[5-cloro-3-(1,2-dihidroxietilo)-2-etoxy-4-metilfenilo]etanona

A una solución de 1-(5-cloro-2-etoxy-4-metilo-3-vinilfenilo)etanona (0,59 g, 2,5 mmol) en alcohol *terc*-butilo (20 ml) se añadió N-metilmorfolina N-óxido (0,318 g, 2,72 mmol) y agua (7,8 ml). A esta solución se añadió a continuación 4% de tetróxido de osmio (0,078 ml, 0,012 mmol). Después de 3 h, otro equivalente de N-metilmorfolina N-óxido se añadió. La reacción se agitó durante otras 3 h. La solución se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar el producto deseado (0,64 g, 95%). CLEM calculado para C₁₃H₁₇ClO₄Na (M+Na)⁺: m/z = 295,1; Encontrado: 295,1.

Paso 3. 3-Acetilo-5-cloro-2-etoxy-6-metilbenzaldehido

A una solución de 1-[5-cloro-3-(1,2-dihidroxietilo)-2-etoxy-4-metilfenilo]etanona (0,64 g, 2,3 mmol) en tetrahidrofurano (18 ml) y agua (11 ml) se añadió ácido acético (35 µL, 0,61 mmol) y peroxidato de sodio (1,50 g, 7,04 mmol) a 0°C. Después de agitarse durante 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (0,58 g, 100%). CLEM calculado para C₁₂H₁₄ClO₃ (M+H)⁺: m/z = 241,1; Encontrado: 241,1.

Paso 4. 3-acetilo-5-cloro-2-etoxy-6-ácido metilbenzoico

Una solución de 3-acetilo-5-cloro-2-etoxy-6-metilbenzaldehido (0,58 g, 2,4 mmol) y monobásico monohidrato de fosfato de sodio (116 mg, 0,844 mmol) en acetoniitrilo (11,8 ml) y agua (2,5 ml) se enfrió en un baño de hielo. El peróxido de hidrógeno 30% (0,98 ml, 9,6 mmol) seguido por el clorito de sodio sólido (0,545 g, 4,82 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con solución 1 M HCl, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (0,67 g, 100%). CLEM calculado para C₁₂H₁₃ClO₄Na (M+Na)⁺: m/z = 279,1; Encontrado: 279,0.

Paso 5. 3-Acetilo-5-cloro-2-etoxy-N-etilo-6-metilbenzamida

A una solución de 3-acetilo-5-cloro-2-etoxy-6-ácido metilbenzoico (0,26 g, 1,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (0,67 g, 1,5 mmol). Después de agitarse durante 10 min, N,N-diisopropiletilamina (0,35 ml, 2,0 mmol) y 2,0 M de etilamina en THF (2,5 ml, 5,1 mmol) se añadió. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron en columna de gel de sílice (eluyendo con 0% A₅₀% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (0,2 g, 70%). CLEM calculado para C₁₄H₁₉ClNO₃ (M+H)⁺: m/z = 284,1; Encontrado: 284,1.

Paso 6. 3-Cloro-6-etoxy-N-etilo-5-(1-hidroxietilo)-2-metilbenzamida

3-Acetilo-5-cloro-2-etoxy-N-etilo-6-metilbenzamida (0,2 g, 0,7 mmol) se trató con tetrahidroborato de sodio (0,032 g, 0,84 mmol) en metanol (6 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron, se concentraron para dar el producto deseado. CLEM calculado para C₁₄H₂₁ClNO₃ (M+H)⁺: m/z = 286,1; Encontrado: 286,1.

Paso 7. 3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-etoxy-N-etilo-2-metilbenzamida

Una mezcla de cloruro cianúrico (0,15 g, 0,84 mmol) y N,N-dimetilformamida (0,065 ml, 0,84 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y después una solución de 3-cloro-6-etoxy-N-etilo-5-(1-hidroxietilo)-2-metilbenzamida (0,16 g, 0,56 mmol) en cloruro de metileno (3,1 ml) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con agua, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (0,13 g, 76%). CLEM calculado para C₁₄H₂₀Cl₂NO₂ (M+H)⁺: m/z = 304,1; Encontrado: 304,1.

Paso 8. 3-[1-(4-Amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxy-N-etilo-6-metilbenzamida

Una mezcla de 3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-etoxy-N-etilo-2-metilbenzamida (130 mg, 0,43 mmol), 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amino (120 mg, 0,47 mmol), carbonato de cesio (210 mg, 0,64 mmol) y yoduro de potasio (7,1 mg, 0,043 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se calentó a 140°C durante 1 h. La mezcla se diluyó con éter, se lavó con agua, y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 0 a 100% EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (0,14 g, 62%). CLEM calculado para C₁₉H₂₃ClIN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 529,1; Encontrado: 528,9.

Paso 9. 3-[1-[4-amino-3-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo]-5-cloro-2-etoxy-N-etilo-6-metilbenzamida

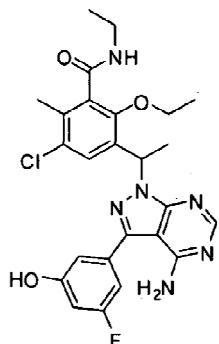
A una solución de 3-[1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxy-N-etilo-6-metilbenzamida (9,0 mg, 0,017 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol (6,6 mg, 0,034 mmol), carbonato de sodio (11 mg, 0,10 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,1 ml)/agua (51 µL) bajo N₂ se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,0 mg, 0,0017 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se purificó en RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetoniitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado (0,9 mg, 10%). El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para C₂₂H₂₆CIN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 469,2; Encontrado: 469,0.

Ejemplo de Referencia 88. 3-{1-[4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-etoxi-N-etilo-6-metilbenzamida

5

10

15



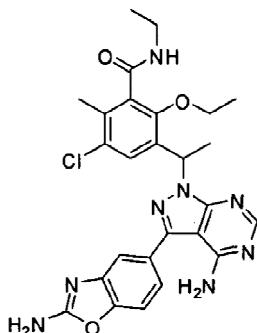
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo 87, Paso 9 (intermedio racémico), con (3-fluoro-5-hidroxifenilo)ácido borónico, sustituyendo 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{25}H_{27}ClFN_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 513,2; Encontrado: 513,0.

Ejemplo de Referencia 89. 3-(1-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-etoxi-N-etilo-6-metilbenzamida

30

35

40



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo 87, Paso 9 (intermedio racémico), con 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1,3-benzoxazol-2-amina, sustituyendo 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{26}H_{28}ClN_8O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 535,2; Encontrado: 535,0.

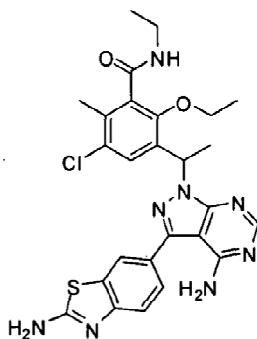
Ejemplo de Referencia 90. 3-{1-[4-amino-3-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-etoxi-N-etilo-6-metilbenzamida

50

55

60

65

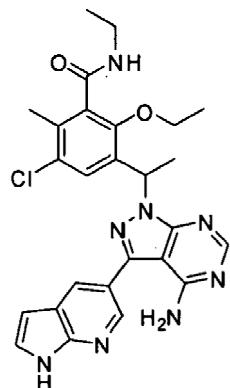


Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo 87, Paso 9 (intermedio racémico), con 6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1,3-benzotiazol-2-amina, sustituyendo 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{26}H_{28}ClN_8O_2S$ ($M+H$)⁺: m/z = 551,2; Encontrado: 551,0.

5

Ejemplo de Referencia 91. 3-{1-[4-amino-3-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-etoxi-*N*-etilo-6-metilbenzamida

10



15

20

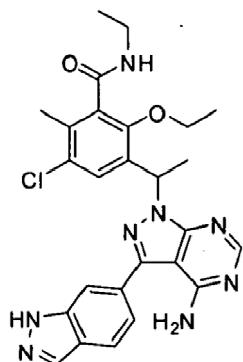
25

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo 87, Paso 9 (intermedio racémico), con 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina, sustituyendo 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{26}H_{28}ClN_8O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 519,2; Encontrado: 519,0.

30

Ejemplo de Referencia 92. 3-{1-[4-amino-3-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-etoxi-*N*-etilo-6-metilbenzamida

35



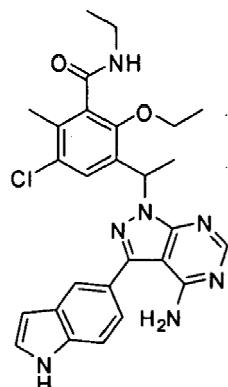
40

45

50

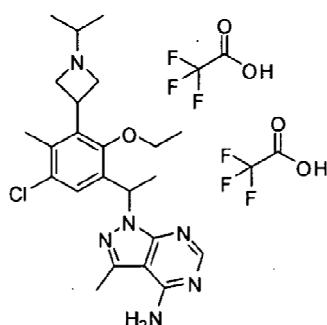
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo 87, Paso 9 (intermedio racémico), con 6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol sustituyendo 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{26}H_{28}ClN_8O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 519,2; Encontrado: 519,0.

Ejemplo de Referencia 93. 3-[1-[4-amino-3-(1H-indol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo]-5-cloro-2-etoxi-N-etilo-6-metilbenzamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo 87, Paso 9 (intermedio racémico), con 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1-H-indol, sustituyendo 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{27}H_{29}ClN_7O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 518,2; Encontrado: 518,0.

Ejemplo de Referencia 94. 1-[1-[5-cloro-2-etoxi-3-(1-isopropilazetidina-3-il)-4-metilfenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina bis(trifluoroacetato)



Paso 1. Bencilo 3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato

Una mezcla de bencilo 3-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-etoxy-2-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato (0,375 g, 0,888 mmol, del Ejemplo 35, Paso 3), 3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (0,16 g, 1,1 mmol), carbonato de cesio (0,43 g, 1,3 mmol) y yoduro de potasio (15 mg, 0,089 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,8 ml) se calentó a 140°C durante 1 h. La mezcla se diluyó con éter, y se lavó con agua. Las capas orgánicas se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (eluyendo con 0 a 100% EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (0,24 g, 50%). CLEM calculado para $C_{28}H_{32}ClN_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 535,2; Encontrado: 535,0. Los enantiómeros se separaron en una columna Phenomenex Lux Cellulose C-2 (5 μm, 21,2 x 250 mm), eluyendo con etanol al 20% en hexanos, a un caudal de 18mL/min, y la carga de la columna de ~4,5 mg/inyección para separar dos enantiómeros. En primer lugar el tiempo de retención de pico: 21,2 min; segundo pico de tiempo de retención: 24,6 min.

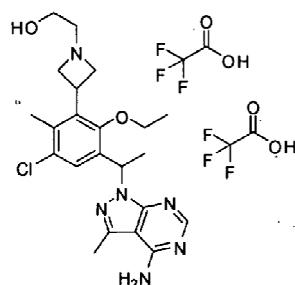
Paso 2. 1-[1-(3-Azelidina-3-il)-5-cloro-2-etoxy-4-metilfenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina

Bencilo 3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato (170 mg, 0,32 mmol, intermedio racémico) y 5% de paladio (80 mg) se combinaron en metanol (12 ml), al que se añadió 0,25 M de cloruro de hidrógeno en agua (3,2 ml, 0,79 mmol). La suspensión se hidrogenó bajo presión de balón de H₂ a temperatura ambiente durante 2 h. La suspensión se filtró. El filtrado se neutralizó con solución sat. NaHCO₃, y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron, se concentraron para dar el producto deseado (117 mg, 92%). CLEM calculado para $C_{20}H_{26}ClN_6O$ ($M+H$)⁺: m/z = 401,2; Encontrado: 401,1.

Paso 3. 1-[1-[5-cloro-2-etoxi-3-(1-isopropilazetidina-3-il)-4-metilfenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina bis(trifluoroacetato)

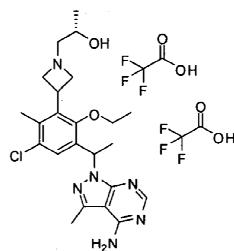
Acetona (9,3 μ L, 0,13 mmol) se añadió a 1-[1-(3-azetidina-3-il-5-cloro-2-etoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (10,2 mg, 0,0254 mmol) en metanol (0,1 ml)/tetrahidrofurano (0,1 ml)/acetonitrilo (0,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (16 mg, 0,076 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se purificó en RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de TFA (2,3 mg, 22%). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para $C_{23}H_{32}ClN_6O$ ($M+H$) $^+$: m/z = 443,2; Encontrado: 443,1.

Ejemplo de Referencia 95. 2-(3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo}azetidina-1-il)etanol bis(trifluoroacetato)



A una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il-5-cloro-2-etoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (7,9 mg, 0,020 mmol, intermedio racémico del Ejemplo 94, Paso 2) en tetrahidrofurano (0,09 ml)/acetonitrilo (0,09 ml)/metanol (0,09 ml) se añadió {[terc butilo(dimetilo)sililo]oxi}acetaldehído (19 μ L, 0,098 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (12 mg, 0,059 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después se trató con cloruro de 6,0 M de hidrógeno en agua (30 μ L, 0,2 mmol) durante 10 min. La mezcla se purificó en RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de TFA (3,2 mg, 40%). El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 445,2; Encontrado: 445,1.

Ejemplo de Referencia 96. (2 S)-1-(3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo}azetidina-1-il)propano-2-ol bis(trifluoroacetato)



Paso 1. Bencilo 3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo}azetidina-1-carboxilato

Los enantiómeros del Ejemplo 94, Paso 1 se separaron en una columna Phenomenex Lux Cellulose C-2 (5 μ m, 21,2 x 250 mm), eluyendo con 20% de etanol en hexanos, a un caudal de 18mL/min, y carga de la columna de ~4,5 mg/inyección para separar dos enantiómeros. En primer lugar el tiempo de retención de pico:21,2 min; Segundo pico tiempo de retención:24,6 min.

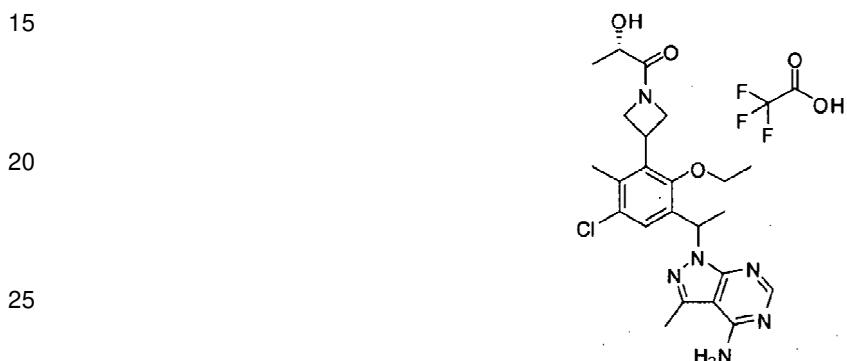
Paso 2. 1-[1-(3-Azetidina-3-il-5-cloro-2-etoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina

Bencilo 3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo}azetidina-1-carboxilato (intermedio quiral del primer pico del paso anterior) se hidrogenó en presencia de 5% de paladio como se describe en el Ejemplo 94, Paso 2 para dar el producto quiral deseado. CLEM calculado para $C_{20}H_{26}ClN_6O$ ($M+H$) $^+$: m/z = 401,2; Encontrado: 401,1.

Paso 3. (2S)-1-(3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-1-etoxy-6-metilfenilo}azetidina-1-il) bis propano-2-ol (trifluoroacetato)

A una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il-5-cloro-2-etoxy-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (10 mg, 0,02 mmol, intermedio quiral del Paso 2) y trietilamina (9 μ L, 0,07 mmol) en alcohol isopropílico (0,05 ml) se añadió (S)-(-)-metiloxirano (4,5 μ L, 0,064 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90°C durante la noche, se enfrió y se purificó en RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de TFA (3,4 mg, 34%). El producto se aisló en forma de un solo diastereómero. CLEM calculado para $C_{23}H_{32}ClN_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 459,2; Encontrado: 459,1

Ejemplo de Referencia 99. (2 S)-1-(3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo}azetidina-1-il)-1-oxopropan-2-ol trifluoroacetato



30 A una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il-5-cloro-2-etoxy-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (9,8 mg, 0,024 mmol, intermedio racémico del Ejemplo 94, Paso 2), *N,N,N',N'*-tetrametilo-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (14 mg, 0,037 mmol) y trietilamina (10 μ L, 0,073 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,15 ml) se añadió 85% (2 S)-2-hidroxipropanoico en agua (3,2 μ L, 0,037 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó en RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de ácido trifluoroacético (TFA) (2,9 mg, 29%). El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{23}H_{30}ClN_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 473,2; Encontrado: 473,1.

40 **Ejemplo de Referencia 101.** 1-[1-(5-cloro-2-etoxy-4-metilo-3-{1-[(1-metilo-1H-pirazol-4-il)carbonilo]azetidina-3-il}fenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-trifluoroacetato de amina



55 A una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il-5-cloro-2-etoxy-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (9,6 mg, 0,024 mmol, intermedio racémico del Ejemplo 94, Paso 2) y trietilamina (10 μ L, 0,072 mmol) en cloruro de metileno (0,2 ml) se añadió 1-metilo-1H-pirazol cloruro-4-carbonilo (5,2 mg, 0,036 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, y se evapora para secarse bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con MeOH y se purificó en RP-HPLC (Columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de TFA (1,3 mg, 13%). El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{25}H_{30}ClN_8O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 509,2; Encontrado: 509,1.

Ejemplo de Referencia 102. (2 S)-1-(3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)azetidina-1-il)propano-2-ol



5

10

15

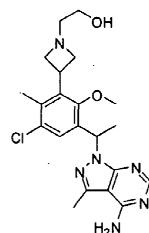
A una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina (21 mg, 0,046 mmol) (Ejemplo 1, Paso 7, intermedio quiral del pico 1) y trietilamina (20 μ L, 0,1 mmol) en alcohol isopropílico (0,10 ml) se añadió (S)-(-)-metiloxirano (3,2 μ L, 0,046 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90°C. Después de 90 minutos, (S)-metiloxirano (6,4 μ L) adicional y se agitó a 90°C durante la noche. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con metanol y se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar 6mg (30%) del producto. El producto se aisló en forma de un solo diastereómero. CLEM calculado para $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 445,2; Encontrado: 445,2.

25

Ejemplo de Referencia 104. 2-(3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)azetidina-1-il)etanol

30

35



40

45

50

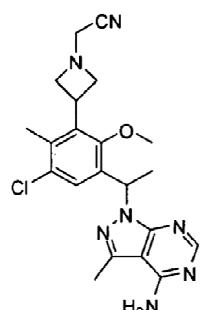
A una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina (20 mg, 0,04 mmol) (Ejemplo 1, Paso 7, intermedio quiral del pico 1), {[terc-Butilo(dimetilo)sililo]oxi}acetaldehído (8,3 mg, 0,048 mmol), y trietilamina (19 μ L, 0,14 mmol) en cloruro de metileno (0,3 ml) se añadió resina de triacetoxiborohidruro de sodio (38 mg, 0,087 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml) y se enfrió a 0°C. 1,0 M Tetra-n-fluoruro de butilamonio en THF (0,44 ml, 0,44 mmol) se añadió y se calentó a temperatura ambiente. Después de 3 h, se evaporaron los disolventes. El producto bruto se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar 8,1 mg (40%) del producto deseado. El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para $C_{21}H_{28}ClN_6O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 431,2; Encontrado: 431,3.

Ejemplo de Referencia 105. (3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilofenilo)azetidina-1-il)acetonitrilo

55

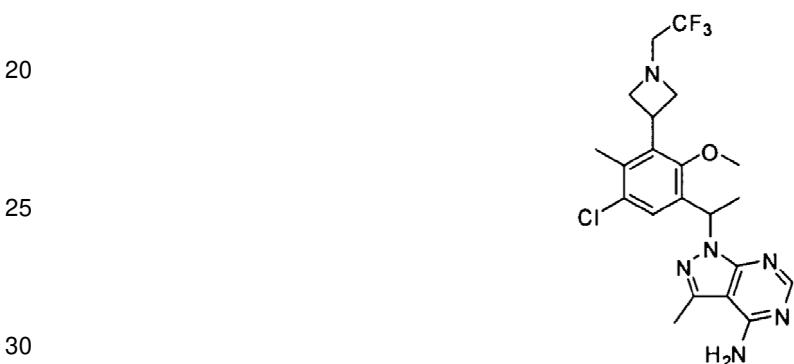
60

65



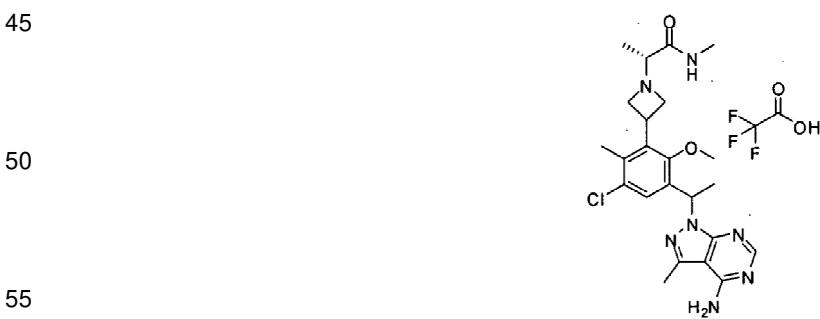
A una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina (16 mg, 0,035 mmol, intermedio quiral del pico 1 del Ejemplo 1, Paso 7) y trietilamina (14 μ L, 0,10 mmol) en acetonitrilo (0,7 ml) se añadió bromoacetonitrilo (2,7 μ L, 0,038 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y se purificó mediante el uso de RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado como la sal TFA. Las fracciones puras se evaporaron parcialmente y después se hicieron básicas mediante la adición de 1 N NaOH. La mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (2x). Los extractos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron. El sólido se secó a vacío para dar 6,9 mg (46%) del producto deseado. El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para $C_{21}H_{25}ClN_7O$ ($M+H$) $^+$: m/z = 426,2; Encontrado: 426,0.

Ejemplo de Referencia 108. 1-(1-{5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-[1-(2,2,2-trifluoroetilo)azetidina-3-il]fenilo}etilo)-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-amina



Una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina (15 mg, 0,024 mmol, intermedio quiral del primer pico del Ejemplo 1, paso 7), 2,2,2-trifluorometanosulfonato de trifluoroetilo (6,8 mg, 0,029 mmol) y trietilamina (12 μ L, 0,085 mmol) en cloruro de metileno (0,3 ml) se agitó durante un fin de semana a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y el producto bruto se purificó usando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar 4,5 mg (39%) del producto deseado. El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para $C_{21}H_{25}ClF_3N_6O$ ($M+H$) $^+$: m/z = 469,2; Encontrado: 469,1.

Ejemplo de Referencia 110. (2 *R*)-2-(3-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)azetidina-1-il)-*N*-trifluoroacetato de metilpropanamida



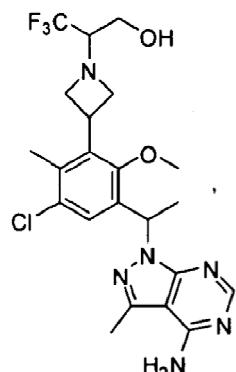
Una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina (26 mg, 0,067 mmol, intermedio quiral del pico 1 del Ejemplo 1, Paso 7), (2*R*)-2-ácido bromopropanoico (7,3 μ L, 0,081 mmol) y trietilamina (19 μ L, 0,13 mmol) en acetonitrilo (0,8 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción no se había completado por lo que se calentó a 50°C. Después de 4 h, se evaporaron los disolventes. Cloruro de metilamonio se añadió al residuo en bruto (4,5 mg, 0,067 mmol), *N,N*-dimetilformamida (0,2 ml), trietilamina (19 μ L, 0,13 mmol), y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (45 mg, 0,10 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a un vial que contiene sat. $NaHCO_3$ y se extrajo

con EtOAc (2x). Los orgánicos se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 30 mL/min) para dar 1,4 mg (3,6%) del producto deseado como la TFA sal. El producto se aisló en forma de un solo diastereómero. CLEM calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClN}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 472,2; Encontrado: 472,2.

5

Ejemplo de Referencia 113. 2-(3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}azetidina-1-il)-3,3-trifluoropropan-1-ol

10



15

20

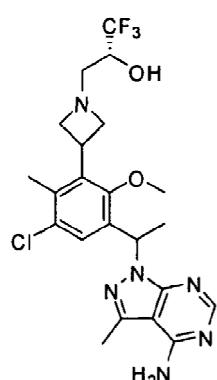
25

A una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina (20 mg, 0,04 mmol, intermedio quiral del pico 1 del Ejemplo 1, paso 7) y trietilamina (19 μL , 0,13 mmol) en acetonitrilo (0,6 ml) se añadió 2-bromo-3,3,3-trifluoropropan-1-ol (de SynQuest Labs, 9,2 mg, 0,048 mmol). Se añadió N,N-dimetilformamida (0,3 ml), que creó una solución transparente que se agitó a 70°C durante la noche. La mezcla se diluyó en agua y se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar 6,6 mg (30%) del producto deseado. El producto se aisló como una mezcla de diastereómeros. CLEM calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 499,2; Encontrado: 499,1.

35

Ejemplo de Referencia 115. (2R)-3-(3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}azetidina-1-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

40



45

50

55

Una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina (20 mg, 0,044 mmol, intermedio quiral del pico 1 del Ejemplo 1, Paso 7), (2R)-2-(trifluorometilo)oxirano (9,4 μL , 0,11 mmol), y trietilamina (18 μL , 0,13 mmol) en etanol (0,3 ml) se calentó en un microondas a 120°C durante 25 min. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó por RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar 6,2 mg (28%) del producto deseado. El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 499,2; Encontrado: 499,1.

60

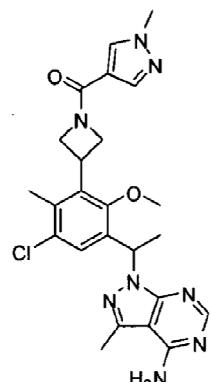
65

Ejemplo de Referencia 117. 1-[1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-{1-[(1-metilo-1*H*-pirazol-4-il)carbonilo]azetidina-3-il}fenilo)etilo]-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-amina

5

10

15



A una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina (15 mg, 0,033 mmol) (material quiral, del Ejemplo 1, paso 7, pico 1) y trietilamina (14 μL , 0,098 mmol) en cloruro de metileno (0,2 ml) se añadió 1 metilo-1*H*-pirazol-4-cloruro de carbonilo (de Maybridge, 6,1 mg, 0,042 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y el material bruto se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar 7,1 mg (44 %) del producto. El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_8\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 495,2; Encontrado: 495,2.

Ejemplo de Referencia 118. (2 *S*)-1-(3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}azetidina-1-il)-1-oxopropan-2-ol

30

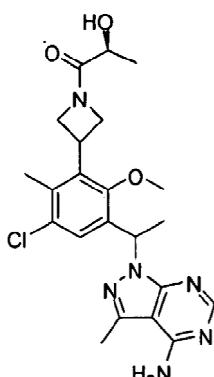
35

40

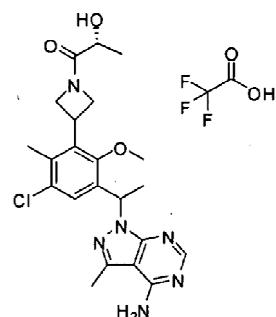
45

A una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina (15 mg, 0,033 mmol, intermedio quiral del Ejemplo 1, Paso 7, pico 1), mezcla de (2*S*)-2-ácido hidroxipropanoico (4,3 μL , 0,049 mmol) (L-ácido láctico, 85% *aq.*) y trietilamina (14 μL , 0,098 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,2 ml) se añadió *N,N,N',N'*-tetrametilo-O-(7-azabenzotriazol-1-il)hexafluorofosfato de uronio (19 mg, 0,049 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar 3,0 mg (20%) del producto deseado. El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClN}_6\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 459,2; Encontrado: 459,2.

55



Ejemplo de Referencia 121. (2 *R*)-1-(3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]azetidina-1-il)-1-oxopropan-2-ol trifluoroacetato



5

10

15

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 118 (a partir de material quiral del Ejemplo 1, Paso 7, el pico 1), con (R)-2-ácido hidroxipropanoico en lugar de ácido (2S)-2-ácido hidroxipropanoico (4,3 µL, 0,049 mmol) y benzotriazol-1-ilo tris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio en lugar de *N,N,N',N'*-tetrametilo-O-(7-azabenzotriazol-1-il)hexafluorofosfato de uronio. El producto bruto se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado como la sal TFA. El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para $C_{22}H_{28}ClN_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 459,2; Encontrado: 459,2.

25

Ejemplo de Referencia 125. [3-(3-[1-[4-amino-3-(1-metilo-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]azetidina-1-il] acetonitrilo bis(trifluoroacetato)

30

35

40

Paso 1. 3-[1-(4-amino-3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato

A una mezcla *terc-Butilo* 3-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato (1,0 g, 2,7 mmol) (del Ejemplo 1, Paso 5, intermedio racémico) y 3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (0,629 g, 2,94 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml) se añadió yoduro de potasio (44 mg, 0,27 mmol) y carbonato de cesio (1,30 g, 4,01 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120°C y se agitó durante 4 h. Despues de enfriarse, se añadió agua y se agitó brevemente antes de filtrarse los sólidos. Los sólidos resultantes se lavaron con agua, se purificaron en gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0-10% en diclorometano) para dar 1,11 g (75%) del producto deseado como una goma amarilla. CLEM calculado para $C_{23}H_{29}BrClN_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 551,1; Encontrado: 551,1.

Paso 2. 1-[1-(3-Azetidina-3-il-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina

se añadió ácido trifluoroacético (1,2 ml, 16 mmol) a una solución *terc-Butilo* 3-[3-[1-(4-amino-3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato (224 mg, 0,407 mmol) en cloruro de metileno (2,5 ml) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano y se añadió 1 N NaOH y se agita rápidamente durante unos minutos. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron. El secado a vacío dio 163 mg (91%) de la base libre. CLEM calculado para $C_{18}H_{21}BrClN_6O$ ($M+H$)⁺: m/z = 451,1; Encontrado: 451,0.

65

Paso 3. (3-[3-[1-(4-amino-3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]azetidina-1-il)acetonitrilo

A una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo]-3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (100 mg, 0,2 mmol) y trietilamina (37 µL, 0,27 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió bromoacetonitrilo (19 µL, 0,27 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de una hora, la mezcla de reacción era todavía nublada con no todo el material en solución. Se añadieron varias gotas de DMF que permitió una solución clara. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se evaporó la mayor parte de los disolventes. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0-10% en diclorometano) para dar 29 mg (30%) del producto deseado. CLEM calculado para $C_{20}H_{22}BrClN_7O$ ($M+H^+$): m/z = 490,1; Encontrado: 490,1.

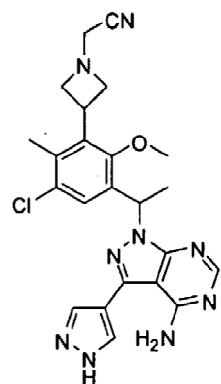
10 Paso 4. [3-(3-[1-(4-amino-3-(1-metilo-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]azetidina-1-il] acetonitrilo bis(trifluoroacetato)

15 En un vial se añadió microondas (3-[3-[1-(4-amino-3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]azetidina-1-il)acetonitrilo (14 mg, 0,029 mmol), 1-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol (12 mg, 0,058 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (3,4 mg, 0,0029 mmol), N,N-dimetilformamida (0,15 ml) y 2,0 M de carbonato de sodio en agua (73 µL, 0,14 mmol). El vial se tapó y se calentó a 100°C durante 3 h. La mezcla se diluyó con diclorometano, se filtró, y se concentró. El material bruto se purificó usando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 30 mL/min) para dar 4,6 mg (22%) del producto como el TFA sal. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{24}H_{27}ClN_9O$ ($M+H^+$): m/z = 492,2; Encontrado: 492,1.

Ejemplo de Referencia 126. [3-(3-[1-[4-amino-3-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo | 3,4-d]pirimidina-1-il]etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]azetidina-1-il]acetonitrilo

25

30



35

40

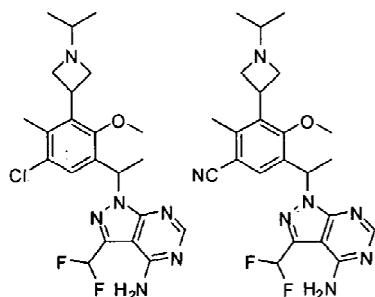
45 En un vial de microondas se pesó 1-(1-etoxietilo)-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol (16 mg, 0,058 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (3,4 mg, 0,0029 mmol). Una solución de (3-[3-[1-(4-amino-3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]azetidina-1-il)acetonitrilo (14 mg, 0,029 mmol, intermedio racémico del Ejemplo 125, Paso 3) en N,N-dimetilformamida (0,25 ml) se añadió seguido de carbonato 2,0 m de sodio en agua (73 µL, 0,14 mmol). La mezcla resultante se agitó a 120°C durante 5 h. La mezcla se filtró y se concentró. A una mezcla del producto de acoplamiento en bruto en tetrahidrofurano (0,3 ml) se añadió solución de ácido clorhídrico 3,0 M en agua (100 µL, 0,3 mmol) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se neutraliza con sat. NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El producto bruto se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar 1,0 mg (7,2% para 2 pasos) del producto deseado. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{23}H_{25}ClN_9O$ ($M+H^+$): m/z = 478,2; Encontrado: 478,1.

55

60

65

Ejemplos de Referencia 127 y 128. 1-[1-[5-cloro-3-(3-isopropilazetidina-3-il)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo]-3-(difluorometilo)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-amina y 5-[1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il]etilo]-3-(1-isopropilazetidina-3-il)-4-metoxi-2-metilbenzonitrilo



Paso 1. 3-[1-(4-amino-3-vinilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)azetidina-1-carboxilato

A una solución *terc-Butilo* 3-[3-[1-(4-amino-3-bromo-1*H*-5-cloro-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-2-metoxi-6-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato (1,1 g, 2,0 mmol, intermedio racémico del Ejemplo 125, Paso 1) en *N,N*Tetraquis se añadió dimetilformamida (10 ml) (trifenilfosfina)paladio(0) (230 mg, 0,20 mmol) y 4,4,5,5-tetrametilo-2-vinilo-1,3,2-dioxaborolano (0,68 ml, 4,0 mmol). Carbonato 2,0 M de sodio en agua (5,0 ml, 1,0 mmol) se añadió bajo N₂ y la mezcla se calentó a 100°C durante 3 h, después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. Los filtrados se lavaron con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El material bruto se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 40 a 100% acetato de etilo en hexanos) para dar 0,75 g (75%) del producto deseado. CLEM calculado para C₂₅H₃₂ClN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 499,2; Encontrado: 499,0 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,30 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 1H), 6,99 (dd, J=17,7, 11,3 Hz, 1H), 6,44 (q, J=7,0 Hz, 1H), 5,95 (dd, J=17,7, 1,3 Hz, 1H), 5,83 (br s, 1H), 5,65 (dd, J=11,3, 1,3 Hz, 1H), 4,39-3,96 (m, 4H), 3,63 (d, J=6,7 Hz, 3H), 2,99-2,78 (m, 1H), 2,22 (s, 4H), 1,84 (d, J=7,1 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H).

Paso 2. *terc-Butilo* 3-(3-[1-[4-amino-3-(1,2-dihidroxietilo)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il]etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)azetidina-1-carboxilato

A una suspensión *terc-Butilo* 3-[3-[1-(4-amino-3-vinilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato (0,87 g, 1,7 mmol) en alcohol *terc-butilo* (11 ml) se añadió N-metilmorfolina N-óxido (225 mg, 1,92 mmol), agua (5,5 ml), y tetraóxido de osmio (26 mg, 0,10 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la reacción seguido de EtOAc. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró para dar 0,93 g del producto bruto. CLEM calculado para C₂₅H₃₄ClN₆O₅(M+H)⁺: m/z = 533,2; Encontrado: 533,2.

Paso 3. 3-[3-[1-(4-amino-3-formilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato

A una solución *terc-Butilo* 3-(3-[1-[4-amino-3-(1,2-dihidroxietilo)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il]etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)azetidina-1-carboxilato (0,93 g, 1,7 mmol) en tetrahidrofurano (13 ml) y agua (8 ml) se añadió ácido acético (26 μL, 0,45 mmol) y peryodato de sodio (1,12 g, 5,23 mmol) a 0°C. Después de agitarse durante 3 h con solamente un ligero calentamiento, la reacción aún no se había completado por lo que se colocó en el refrigerador durante la noche. Se añadió agua a la reacción y se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo 40-85% en hexanos) para dar 0,47 g (54%) del producto deseado. CLEM calculado para C₂₄H₃₀ClN₆O₄ (M+H)⁺: m/z = 501,2; Encontrado: 501,3. ¹H RMN (300 M Hz, CDCl₃) δ 10,05 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,55 (q, J=7,1 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,42-3,95 (m, 6H), 3,67 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,90 (d, J=7,1 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H) ppm.

Paso 4. 3-(3-[1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il]etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)azetidina-1-carboxilato

A una solución *terc-Butilo* 3-[3-[1-(4-amino-3-formilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato (0,96 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) agitándose a 0°C se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,63 ml, 4,8 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante unos pocos minutos y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. Se añadieron agua y diclorometano y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 0-5% de MeOH en diclorometano) para dar el producto deseado. CLEM calculado para C₂₄H₃₀ClF₂N₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 523,2; Encontrado: 523,2.

Paso 5. 1-[1-(3-Azetidina-3-il-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina dihidrocloruro de 4-amino

A una mezcla terc-*Butilo* 3-(3-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)azetidina-1-carboxilato (30 mg, 0,057 mmol) en diclorometano (0,2 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (0,10 ml, 0,40 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se secó a vacío para dar 27 mg (100%) del producto en forma de una sal. CLEM calculado para $C_{19}H_{22}ClF_2N_6O$ ($M+H$)⁺: m/z = 423,1; Encontrado: 423,0.

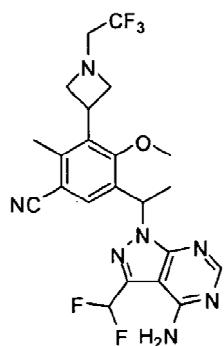
Paso 6. 1-{1-[5-cloro-3-(1-isopropilazetidina-3-il)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amino

A una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina (27 mg, 0,054 mmol), acetona (4,4 μ L, 0,060 mmol), y trietilamina (23,5 μ L, 0,169 mmol) en cloruro de metileno (0,4 ml) se añadió resina de triacetoxiborohidruro de sodio (47 mg, 0,11 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró a vacío para dar 22 mg del producto en bruto del producto que se utilizó sin purificación. CLEM calculado para $C_{22}H_{28}ClF_2N_6O$ ($M+H$)⁺: m/z = 465,2; Encontrado: 465,1.

Paso 7. 5-{1-(4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo}-3-(1-isopropilazetidina-3-il)-4-metoxi-2-metilbenzonitrilo

0,5 ml del catalizador preformado (del Ejemplo 40) se añadió a una mezcla de 1-{1-[5-cloro-3-(1-isopropilazetidina-3-il)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amino (22 mg, 0,047 mmol), cinc (1,3 mg, 0,021 mmol) y cianuro de cinc (5,6 mg, 0,047 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (0,7 ml). La mezcla se lavó abundantemente con N₂ y se calentó a 120°C durante la noche. La reacción era de un 50% de avance y se detuvo de modo que ambos compuestos puedan aislarse. La mezcla de reacción se filtró, lavándose con diclorometano, y se concentró. El producto bruto se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar los dos compuestos del título. Los productos se aislaron como una mezcla racémica. Ejemplo 126: Rendimiento=6,6 mg (30%); CLEM calculado para $C_{22}H_{28}ClF_2N_6O$ ($M+H$)⁺: m/z = 465,2; Encontrado: 465,2; Ejemplo 127: Rendimiento=3,0 mg (14%); CLEM calculado para $C_{23}H_{28}F_2N_7O$ ($M+H$)⁺: m/z = 456,2; Encontrado: 456,2.

Ejemplo de Referencia 129. 5-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-4-metoxi-2-metilo-3-[1-(2,2,2-trifluoroetilo)azetidina-3-il]benzonitrilo



Paso 1. 3-(3-{1-(4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo}-5-ciano-1-metoxi-6-metilfenilo)azetidina-1-carboxilato

Cinc (11 mg, 0,17 mmol) y bis(*tri-t*-butilfosfina)paladio (71 mg, 0,14 mmol) se pesaron en un vial de microondas y una solución terc-*Butilo* 3-(3-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)azetidina-1-carboxilato (182 mg, 0,348 mmol, intermedio racémico de los Ejemplos 127/128, Paso 4) en *N*-metilpirrolidinona (2,0 ml) se añadió. La mezcla se desgasificó con N₂ por unos pocos minutos antes de la adición de cianuro de cinc (82 mg, 0,70 mmol). La mezcla resultante se agitó a 130°C durante 3 h. Después de enfriarse, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, se eluyó con MeOH al 0-5% en diclorometano. El producto se eluyó de inmediato, junto con NMP. Las fracciones se combinaron, se concentraron y se recogieron en EtOAc y se lavaron con salmuera (3 x). La orgánica se secó, se filtró, y se concentró para dar 0,17 g (96%) del producto deseado. CLEM calculado para $C_{25}H_{30}F_2N_7O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 514,2; Encontrado: 514,1.

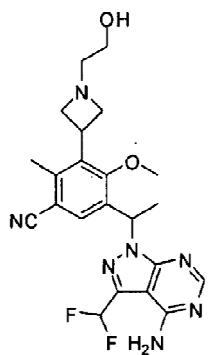
Paso 2. 5-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-3-azetidina-3-il-4-metoxi-2-metilo-diclorhidrato de benzonitrilo

A una solución de *terc-Butilo 3-(3-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-ciano-2-metoxi-6-metilfenilo)azetidina-1-carboxilato* (0,20 g, 0,39 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (0,60 ml, 2,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se secó a vacío para dar 0,23 g del producto como la sal HCl. CLEM calculado para $C_{20}H_{22}F_2N_7O$ ($M+H$)⁺: m/z = 414,2; Encontrado: 414,1.

Paso 3. 5-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-4-metoxi-2-metilo-3-[1-(2,2,2-trifluoroetilo)azetidina-3-il]benzonitrilo

A una mezcla de 5-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-3-azetidina-3-il-4-metoxi-2-dihidrocloruro de metilbenzonitrilo (20 mg, 0,04 mmol) y trietilamina (20 μ L, 0,14 mmol) en cloruro de metileno (0,3 ml) se añadió 2,2,2-trifluorometanosulfonato de trifluoroetilo (11 mg, 0,049 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40°C durante 3 h. Los disolventes se evaporaron y el material bruto se purificó mediante RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar 3,4 mg (20%) del producto deseado. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{22}H_{23}F_5N_7O$ ($M+H$)⁺: m/z = 496,2; Encontrado: 496,1.

Ejemplo de Referencia 130. 5-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-3-[1-(2-hidroxietilo Thyl)azetidina-3-il]-4-metoxi-2-metilbenzonitrilo



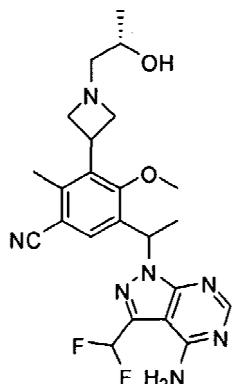
A una mezcla de 5-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-3-azetidina-3-il-4-metoxi-2-dihidrocloruro de metilbenzonitrilo (20 mg, 0,04 mmol, Ejemplo 129, Paso 2), {[*terc*-Butilo(dimetilo)sililo]oxi}acetaldehído (9,1 μ L, 0,048 mmol), y trietilamina (19 μ L, 0,14 mmol) en cloruro de metileno (0,3 ml) se añadió resina de triacetoxiborohidruro de sodio (38 mg, 0,087 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en tetrahidrofurano (1,0 ml) y 1,0 M tetra-*n*-fluoruro de butilamonio en THF (0,44 ml, 0,44 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, se evaporaron los disolventes. El residuo bruto se purificó usando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar 4,1 mg (20%) del producto deseado. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{22}H_{26}F_2N_7O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 458,2; Encontrado: 458,2.

Ejemplo de Referencia 131. 5-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-3-{1-[(2S)-2-hidroxi-propilo]azetidina-3-il}-4-metoxi-2-metilbenzonitrilo

5

10

15



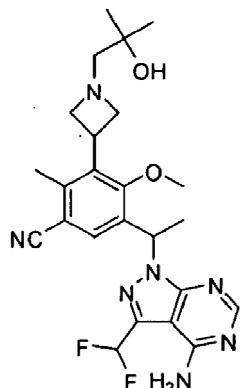
A una mezcla de 5-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-3-azetidina-3-il-4-metoxi-2-dihidrocloruro de metilbenzonitrilo (20 mg, 0,04 mmol, intermedio racémico del Ejemplo 129 del Paso 2) y trietilamina (18 μ L, 0,13 mmol) en alcohol isopropílico (0,1 ml) se añadió (S)-(-)-metiloxirano (9,1 μ L, 0,13 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 5 h. La mezcla bruta se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 ml/min) a 2,5 mg (10%) de dar el producto deseado. El producto se aisló como una mezcla de diastereómeros. CLEM calculado para $C_{23}H_{28}F_2N_7O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 472,2; Encontrado: 472,2.

Ejemplo de Referencia 133. 5-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-3-[1-(2-hidroxi-2-metilpropilo)azetidina-3-il]-4-metoxi-2-metilbenzonitrilo

30

35

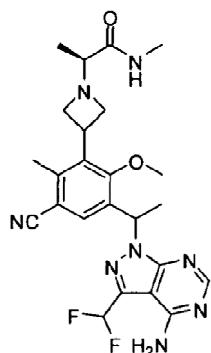
40



Una mezcla de 5-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-3-azetidina-3-il-dihidrocloruro de 4-metoxi-2-metilbenzonitrilo (21 mg, 0,043 mmol, intermedio racémico del Ejemplo 129, Paso 2), oxirano, 2,2-dimetilo-(11 μ L, 0,13 mmol), N,N-diisopropiletilamina (19 μ L, 0,11 mmol) y etanol (0,5 ml) se calentó en un microondas a 120°C durante 30 min. La mezcla en bruto se diluyó con acetonitrilo y se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar 6,1 mg (29%) del producto deseado. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{24}H_{30}F_2N_7O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 486,2; Encontrado: 486,2.

55

Ejemplo de Referencia 134. (2 S)-2-[3-(3-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-ciano-2-metoxi-6-metilfenilo)azetidina-1-il]-N-metilpropanamida



5

10

15

Paso 1. (2S)-2-[3-(3-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-ciano-2-metoxi-6-metilfenilo)azetidina-1-il]ácido propanoico

A una mezcla de 5-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-3-azetidina-3-il-4-metoxi-2-dihidrocloruro de metilbenzonitrilo (30 mg, 0,06 mmol, intermedio racémico del Ejemplo 129, Paso 2) y metilo (2 S)-2-cloropropanoato (7,9 μ L, 0,074 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (se añadió 0,35 ml) de carbonato de potasio (26 mg, 0,19 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante la noche. Despues de enfriarse, se añadió agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron. Al residuo bruto se añadió metanol (0,3 ml), agua (40 μ L, 2 mmol), y monohidrato de hidróxido de litio (13 mg, 0,31 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se concentró y se utiliza para la siguiente reacción. CLEM calculado para $C_{23}H_{26}F_2N_7O_3$ ($M+H$) $^+$: m/z = 486,2; Encontrado: 486,2.

Paso 2. (2S)-2-[3-(3-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-ciano-2-metoxi-6-metilfenilo)azetidina-1-il]-N-metilpropanamida

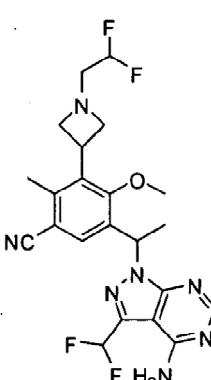
A una mezcla de (2 S)-2-[3-(3-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-ciano-2-metoxi-6-metilfenilo)azetidina-1-il]propanoico (30 mg, 0,06 mmol), cloruro de metilamonio (6,6 mg, 0,098 mmol) y trietilamina (18 μ L, 0,13 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,3 ml) se añadió benzotriazol-1-yloxi-tris(hexafluorofosfato de dimetilamino)fosfonio (43 mg, 0,098 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetonitrilo, se filtró, y se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar 4,7 mg (10%, 3 etapas) del producto deseado. El producto se aisló en forma de mezcla de diastereómeros. CLEM calculado para $C_{24}H_{29}F_2N_8O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 499,2; Encontrado: 499,1.

Ejemplo de Referencia 136. 5-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-3-[1-(2,2-difluoroetilo)azetidina-3-il]-4-metoxi-2-metilbenzonitrilo

45

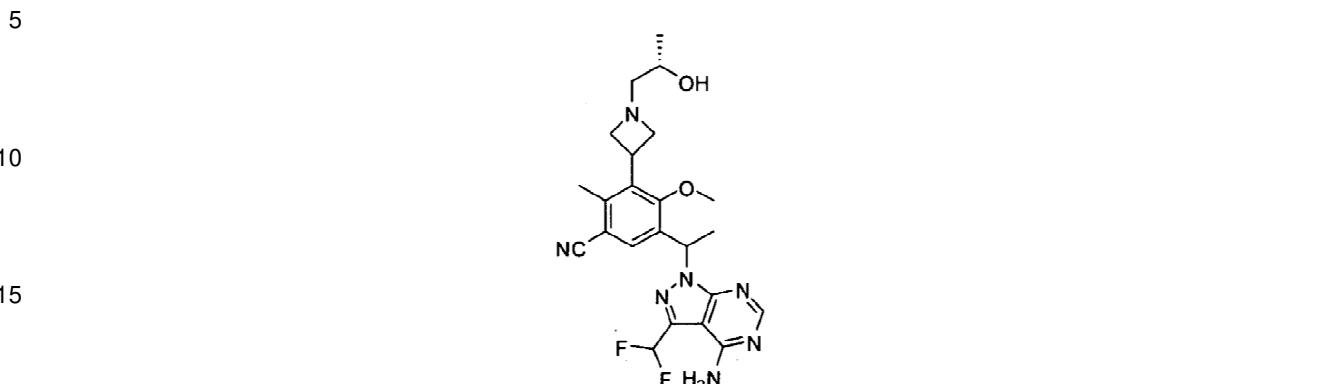
50

55



Una mezcla de 5-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-3-azetidina-3-il-dihidrocloruro de 4-metoxi-2-metilbenzonitrilo (21 mg, 0,043 mmol, intermedio racémico del Ejemplo 129, Paso 2), 2-bromo-1,1-difluoroetano (3,8 μ L, 0,048 mmol), y trietilamina (18 μ L, 0,13 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,3 ml) se agitó durante la noche a 70°C. La mezcla se diluyó con metanol (MeOH) y se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar 3,3 mg (16 %) del producto deseado. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{22}H_{24}F_4N_7O$ ($M+H$) $^+$: m/z = 478,2; Encontrado: 478,1.

Ejemplo de Referencia 137. 5-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-3-{1-[(2S)-2-hidroxi-propilo]azetidina-3-il}-4-metoxi-2-metilbenzonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo 129, Paso 1, con la excepción de que el producto se purificó usando una columna Phenomenex Lux-cellulose 1 (21.1x250 mm, 5 micras de tamaño de partícula), eluyendo con etanol 10% en hexanos a un caudal de 18mL/min, 5 mg/inyección, para proporcionar dos enantiómeros. Para Pico 1:tiempo de retención: 1,12 min; CLEM calculado para C₂₅H₃₀F₂N₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 514,2; Encontrado: 514,1. Pico tiempo de retención fue de 2,2,58 min.

Paso 2. 5-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-3-azetidina-3-il-4-metoxi-2-metilo-diclorhidrato de benzonitrilo

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo 128, Paso 2, con *terc*-butilo 3-(3-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-ciano-2-metoxi-6-metilfenilo)azetidina-1-carboxilato (pico 1 del paso 1) en lugar de *terc*-Butilo 3-(3-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-ciano-2-metoxi-6-metilfenilo)azetidina-1-carboxilato. CLEM calculado para C₂₀H₂₂F₂N₇O (M+H)⁺: m/z = 414,2; Encontrado: 414,1.

Paso 3. 5-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-3-{1-[(2S)-2-hidroxipropilo]azetidina-3-il}-4-metoxi-2-metilbenzonitrilo

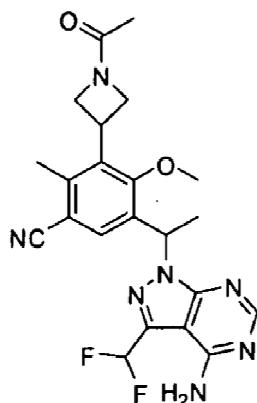
A una mezcla de 5-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-3-azetidina-3-il-4-metoxi-2-dihidrocloruro de metilbenzonitrilo (25 mg, 0,051 mmol), (2 S)-2-{{*terc*-butilo(difenilo)sililo}oxi}propanal (18 mg, 0,057 mmol) y trietilamina (22 µL, 0,15 mmol) en cloruro de metileno (0,3 ml) se añadió resina de triacetoxiborohidruro de sodio (45 mg, 0,10 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, se filtró y se concentró. Al residuo se añadió tetrahidrofurano (1,0 ml) y 1,0 M tetra-*n*-fluoruro de butilamonio en THF (0,51 ml, 0,51 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el material bruto se purificó mediante RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar 1,6 mg (6,6%) del producto deseado. El producto se aisló en forma de un solo diastereómero. CLEM calculado para C₂₃H₂₈F₂N₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 472,2; Encontrado: 472,2.

Ejemplo de Referencia 138. 3-(1-Acetiloazetidina-3-il)-5-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-4-metoxi-2-metilbenzonitrilo

5

10

15



Una mezcla de 5-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-3-azetidina-3-il dihidrocloruro de 4-metoxi-2-metilbenzonitrilo (21 mg, 0,043 mmol, intermedio racémico del Ejemplo 129, Paso 2), cloruro de acetilo (3,4 μ L, 0,048 mmol), y trietilamina (18 μ L, 0,13 mmol) en cloruro de metileno (0,3 ml), se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y el material bruto se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{22}H_{24}F_2N_7O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 456,2; Encontrado: 456,2.

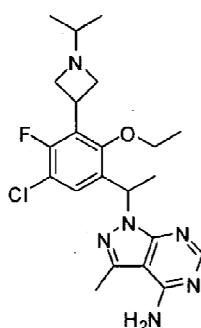
25

Ejemplo de Referencia 139. Los enantiómeros de 1-{1-[5-cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-(1-isopropilazetidina-3-il)fenilo]etilo}-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina

30

35

40



Paso 1. 1-(5-cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-yodofenilo)etanona

45

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 Paso 3, usando 1-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxi-3-yodofenilo) y yodoetano como los materiales iniciales. CLEM calculado para $C_{10}H_{10}ClFIO_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 342,9; Encontrado: 342,9.

Paso 2. 3-(3-acetilo-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenilo)azetidina-1-carboxilato

Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética y un septo de caucho se cargó con cloruro de litio (3,9 g, 91 mmol). El matraz se calentó a 140°C durante 10 min a alto vacío y se llenó con nitrógeno después de enfriarse a temperatura ambiente. Se añadió cinc (6,0 g, 91 mmol) y el matraz se calentó a 140°C durante 10 min a alto vacío y se llenó con nitrógeno después de enfriarse a temperatura ambiente. El tetrahidrofurano (THF) (38 ml) y 1,2-dibromoetano (233 μ L, 2,70 mmol) se añadieron mediante una jeringa. La mezcla se calentó a 60°C durante 10 min y después se enfrió a temperatura ambiente. Clorotrimetilsilano (68 μ L, 0,54 mmol) y yodo (69 mg, 0,27 mmol) en THF (1 ml) se añadieron y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 10 min después de enfriarse a temperatura ambiente. Una solución de *terc*-butilo-3-yodoazetidina-1-carboxilato (12,17 g, 42,99 mmol) en THF (10 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 1 h. Otro matraz cargado con 1-(5-cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-yodofenilo)etanona (13,0 g, 38,0 mmol), acetato de paladio (170 mg, 0,76 mmol), 2'-dicitohexilfosfino)-N,N,N,N'-tetrametilbifenilo-2,6-diamina (660 mg, 1,5 mmol), y tolueno (35 ml) fue evacuado a alto vacío y se llenó con nitrógeno. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió el reactivo de cinc hecho arriba lentamente mediante una jeringa. Después de la adición, la reacción se calentó a 50°C durante la noche. La solución de reacción se repartió entre EtOAc y solución sat. de NH4Cl. Las capas se separaron

y la acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, después se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La mezcla en bruto se purificó en columna de gel de sílice para dar el producto deseado como un aceite naranja (6,3 g, 45%). CLEM calculado para C₁₈H₂₃CIFNO₄Na (M+Na)⁺: m/z = 394,1; Encontrado: 394,1.

5 *Paso 3. 3-[3-cloro-6-etoxi-2-fluoro-5-(1-hidroxietilo)fenilo]azetidina-1-carboxilato*

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 Paso 5, usando *terc-butilo 3-(3-acetilo-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenilo)azetidina-1-carboxilato* de sodio y tetrahidroborato como los materiales iniciales. CLEM calculado para C₁₈H₂₅CIFNO₄Na (M+Na)⁺: m/z = 396,1; Encontrado: 396,1.

10 *Paso 4. 3-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-etoxi-2-fluorofenilo]azetidina-1-carboxilato*

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 Paso 6, el uso *terc-Butilo 3-[3-cloro-6-etoxi-2-fluoro-5-(1-hidroxietilo)fenilo]azetidina-1-carboxilato* (racémico) y cloruro cianúrico como los materiales iniciales.

15 *Paso 5. 3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenilo}azetidina-1-carboxilato*

20 A una mezcla de 3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (1,10 g, 7,37 mmol), carbonato de cesio (3,2 g, 10 mmol) y yoduro de potasio (111 mg, 0,670 mmol) en DMF (20 ml) se añadió *terc-Butilo 3-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-etoxi-2-fluorofenilo]azetidina-1-carboxilato* (2,63 g, 6,70 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 3 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo 100%) para dar el producto deseado como una espuma (2,15 g, 63%). CLEM calculado para C₂₄H₃₁CIFN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 505,2; Encontrado: 505,2.

25 *Paso 6. 1-[1-(3-Azetidina-3-il-5-cloro-2-etoxi-4-fluorofenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina*

30 A una solución de *terc-Butilo 3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-5-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-2-etoxi-6-fluorofenilo]azetidina-1-carboxilato* (275 mg, 0,544 mmol) en diclorometano (2,4 ml) se añadió 4,0 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (1,1 ml, 4,4 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto deseado como un sólido blanco (250 mg, 96%). CLEM calculado para C₁₉H₂₃CIFN₆O (M+H)⁺: m/z = 405,2; Encontrado: 405,1.

35 *Paso 7. 1-{1-[5-cloro-2-etoxi-4fluoro-3-(1-isopropilazetidina-3-il)fenilo]etilo}-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina*

40 A una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il-5-cloro-2-etoxi-4-fluorofenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina (49 mg, 0,10 mmol), acetona (8,28 μL, 0,113 mmol), y trietilamina (44,3 μL, 0,318 mmol) en diclorometano (0,67 ml) se añadió resina de triacetoxiborohidruro de sodio (89 mg, 0,20 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró y después se purificó por CLEM preparativa (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 60 mL/min) para dar el producto racémico. CLEM: m/z encontrado=447,2 (M+H)⁺. La mezcla racémica se separó mediante HPLC quiral (columna IA, eluyendo con 5% de etanol/95% de hexanos, a una velocidad de flujo de 18mL/min) para dar dos picos (isómero 1:9,5 mg, 21%; isómero 2:9,2 mg, 20%).

45 Isómero 1 (primero que eluye, tiempo de retención: 4,4 min): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ □ 8,10 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,21 (m, 1H), 3,70. (m, 5H), 2,91 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,66 (d, 3H), 1,31 (t, 3H), 0,81 (m, 6H) ppm; CLEM calculado para C₂₂H₂₉CIFN₆O (M+H)⁺: m/z = 447,2; Encontrado: 447,2.

50 Isómero 2 (segundo que eluye, tiempo de retención: 19,5 min): CLEM calculado para C₂₂H₂₉CIFN₆O (M+H)⁺: m/z = 447,2; Encontrado: 447,2.

55

Ejemplo de Referencia 140. 1-(3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxy-6-fluorofenilo)azetidina-1-il)-2-metilo-2-ol

5

10

15

A una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il-5-cloro-2-etoxy-4-fluorofenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina (20 mg, 0,042 mmol, intermedio racémico del Ejemplo 139, Paso 6) y trietilamina (18 μ L, 0,12 mmol) en etanol (1 ml) se añadió oxirano, 2,2-dimetilo-(6,98 μ L, 0,0837 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120°C en el reactor de microondas durante 45 min. La reacción se diluyó con metanol y se purificó en RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de blanco de un sólido (3,4 mg, 17%). El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{23}H_{31}ClFN_6O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 477,2; Encontrado: 477,3.

20

Ejemplo de Referencia 141 1-(1-{5-cloro-2-etoxy-4-fluoro-3-[1-(2,2,2-trifluoroetilo)azetidina-3-il]fenilo)etilo}-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina

30

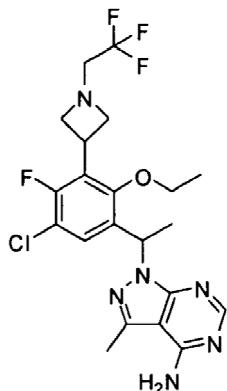
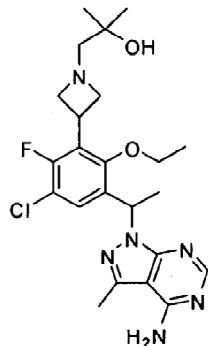
35

40

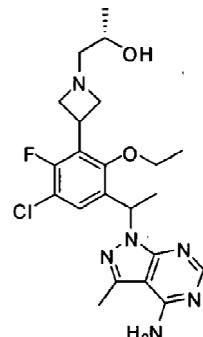
45

A una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il-5-cloro-2-etoxy-4-fluorofenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina (19 mg, 0,040 mmol, intermedio racémico del Ejemplo 139, Paso 6) y trietilamina (20 μ L, 0,14 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se añadió 2,2,2-trifluorometanosulfonato de trifluoroetilo (11 mg, 0,048 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y la mezcla en bruto se purificó en RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado (3,8 mg, 19%). El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{21}H_{24}ClF_4N_6O$ ($M+H$) $^+$: m/z = 487,2; Encontrado: 487,1.

55



Ejemplo de Referencia 149 (2S)-1-(3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxy-6-fluorofenilo}azetidina-1-il)propano-2-ol



Paso 1. Enantiómeros *terc*-Butilo 3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxy-6-fluorofenilo}azetidina-1-carboxilato

La mezcla racémica se separó por HPLC quiral (columna IA, eluyendo con 5% de etanol/95% de hexanos, velocidad de flujo 18 mL/min) para dar dos picos; Isómero 1 (primer en eluir): Tiempo de retención: 16,8 min; CLEM calculado para $C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$ ($M+H^+$): m/z = 505,2; Encontrado: 505,2; Isómero 2 (segundo que se eluye): Tiempo de retención: 19,5 min; CLEM calculado para $C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$ ($M+H^+$): m/z = 505,2; Encontrado: 505,2.

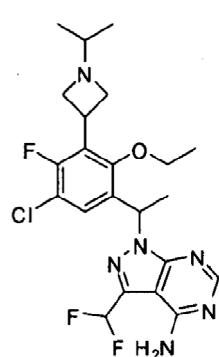
Paso 2 1-[1-(3-Azetidina-3-il)-5-cloro-2-etoxy-4-fluorofenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-diclorhidrato de amina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 139 Paso 6 con *terc*-Butilo 3-{3-[(1S)-1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxy-6-fluorofenilo} carboxilato de azetidina-1-(primer pico de la separación quiral) como material inicial. CLEM calculado para $C_{19}H_{23}ClFN_6O$ ($M+H^+$): m/z = 405,2; Encontrado: 405,1.

Paso 3. (2S)-1-(3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxy-6-fluorofenilo}azetidina-1-il)propano-2-ol

A una mezcla de 1-[1-(3-azetidina-3-il)-5-cloro-2-etoxy-4-fluorofenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-diclorhidrato de amina (46 mg, 0,11 mmol) (del isómero 1) y trietilamina (50 μ L, 0,4 mmol) en alcohol isopropílico (0,3 ml) se añadió (S)-(-)-metiloxirano (16 μ L, 0,23 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 3 h. Despues de enfriarse, la mezcla se diluyó con acetonitrilo y se purificó mediante RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado (12 mg, 23%). El producto se aisló como un único diastereómero. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,05 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,76-3,60 (m, 6H), 2,99 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 1,62 (d, 3H), 1,25 (t, 3H), 0,93 (d, 3H) ppm; CLEM calculado para $C_{22}H_{29}ClFN_6O_2$ ($M+H^+$): m/z = 463,2; Encontrado: 463,2.

Ejemplo de Referencia 150 1-[1-[5-cloro-2-etoxy-4-fluoro-3-(1-isopropilazetidina-3-il)fenilo]etilo]-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amino



5 *Paso 1.* 1:3-{3-[1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenilo}azetidina-1-carboxilato

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 139 Paso 5, con *terc-Butilo* racémico 3-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-etoxi-2-fluorofenilo]azetidina-1-carboxilato del Ejemplo 139 Paso 4 y 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amino como materiales iniciales. CLEM calculado para $C_{23}H_{28}ClFIN_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 617,1; Encontrado: 617,1

10 *Paso 2.* *terc-butilo* 3-{3-[1-(4-amino-3-vinilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenilo}azetidina-1-carboxilato

15 Una mezcla *terc-Butilo* 3-{3-[1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenilo}azetidina-1-carboxilato (1,32 g, 2,14 mmol), piridina-trivinilboroxina (1:1) (0,51 g, 2,1 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (90 mg, 0,1 mmol) y carbonato de potasio (0,89 g, 6,4 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml)/agua (7 ml) se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron y se purificaron en una columna de gel de sílice para dar el producto deseado (0,71 g, 64%). CLEM calculado para $C_{25}H_{31}ClFN_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 517,2; Encontrado: 517,2

20 *Paso 3.* 3-(3-{1-[4-amino-3-(1,2-dihidroxietilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenilo)azetidina-1-carboxilato

25 A una suspensión *terc-Butilo* 3-{3-[1-(4-amino-3-vinilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenilo}azetidina-1-carboxilato (0,707 g, 1,37 mmol) en *terc-butilo* alcohol (8,6 ml) se añadió *N*-metilo-morfolina N-óxido (176 mg, 1,50 mmol), agua (4,3 ml), y tetraóxido de osmio (20 mg, 0,080 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la reacción seguido de EtOAc. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el producto bruto. CLEM calculado para $C_{25}H_{33}ClFN_6O_5$ ($M+H$)⁺: m/z = 551,2; Encontrado: 551,2.

30 *Paso 4.* 3-{3-[1-(4-amino-3-formilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenilo}azetidina-1-carboxilato

35 A una solución *terc-Butilo* 3-(3-{1-[4-amino-3-(1,2-dihidroxietilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenilo)azetidina-1-carboxilato (0,754 g, 1,37 mmol) en THF (10 ml) y agua (6 ml) se añadió ácido acético (20 μ L, 0,36 mmol) y peryodato de sodio (0,878 g, 4,10 mmol) a 0°C. Después de agitarse durante una noche, se añadió agua a la reacción y se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para producir el producto bruto. CLEM calculado para $C_{24}H_{29}ClFN_6O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 519,2; Encontrado: 519,2.

40 *Paso 5.* 3-(3-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenilo)azetidina-1-carboxilato

45 A una solución *terc-Butilo* 3-{3-[1-(4-amino-3-formilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenilo}azetidina-1-carboxilato (0,61 g, 1,2 mmol) en diclorometano (7 ml) a 0°C se añadió trifluoruro de dietilamino azufre (0,39 ml, 2,9 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante unos pocos minutos después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. Se añadieron agua y diclorometano y se separaron las capas. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. La goma de color amarillo se secó a vacío para dar el producto deseado (0,60 g, 94%). CLEM calculado para $C_{24}H_{29}ClF_3N_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 541,2; Encontrado: 541,2.

55 *Paso 6.* 1-[1-(3-Azetidina-3-il)-5-cloro-2-etoxi-4-fluorofenilo]etilo]-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-diclorhidrato de amina

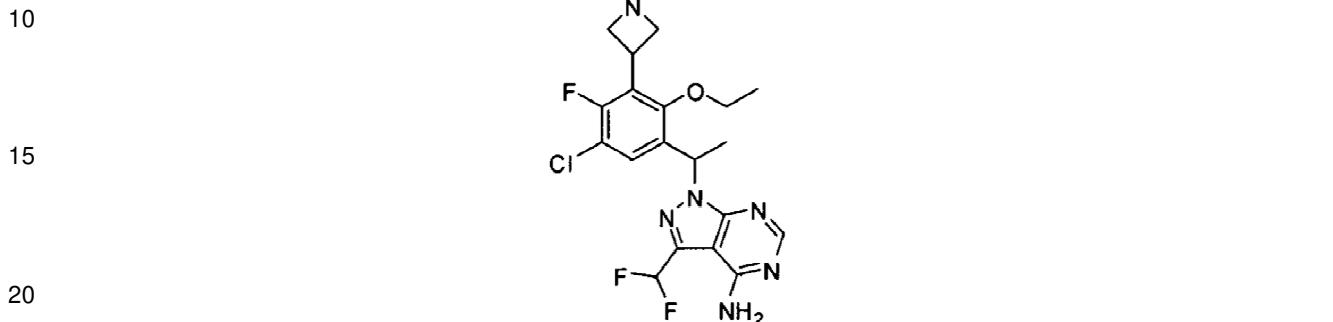
60 A una solución de *terc-Butilo* 3-(3-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenilo)azetidina-1-carboxilato (0,64 g, 1,2 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió 4,0 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (2,4 ml, 9,5 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El disolvente se eliminó para dar el producto deseado como un sólido blanco (0,61 g, 100%). CLEM calculado para $C_{19}H_{21}ClF_3N_6O$ ($M+H$)⁺: m/z = 441,1; Encontrado: 441,1.

65 *Paso 7.* 1-{5-cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-(1-isopropilazetidina-3-il)fenilo}etilo]-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amino

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1 paso 8, con 1-[1-(3-azetidina-3-il)-5-cloro-2-etoxi-4-fluorofenilo]etilo]-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de

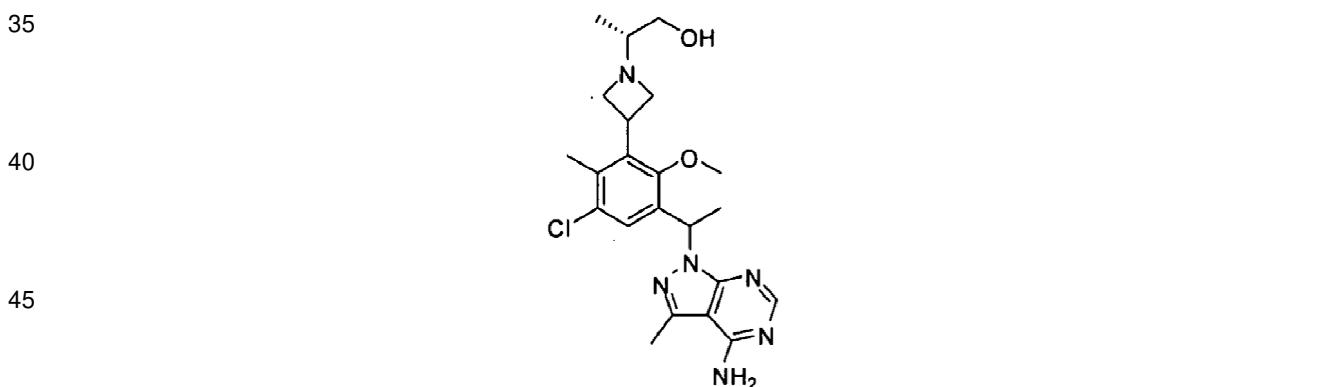
amina y acetona como materiales iniciales. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{22}H_{27}ClF_3N_6O$ ($M+H$)⁺: m/z = 483,2; Encontrado: 483,2

5 **Ejemplo de Referencia 152 2-[3-(3-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-etoxy-6-fluorofenilo]il-azetidina-1]etanol**



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1 paso 8, con 1-[1-(3-azetidina-3-il)-5-cloro-2-etoxy-4-fluorofenilo]etilo]-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina (racémico) y {[terc-Butilo(dimetilo)sililo]oxi}acetaldehído como materiales iniciales. Después de la aminación reductora, se añadió fluoruro de tetrabutilamonio para eliminar el grupo *terc*-butilo(dimetilo)sililo. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{21}H_{25}ClF_3N_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 485,2; Encontrado: 485,2. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,23 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,29 (m, 1H), 3,78-3,67 (m, 4H), 3,53 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 1,68 (d, 3H), 1,22 (m, 3H) ppm.

30 **Ejemplo de Referencia 156 (2R)-2-(3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}azetidina-1-il)propano-1-ol**



50 *Paso 1. Metilo (2S)-2-bromopropanoato*

DMF (28 μ L, 0,36 mmol) se añadió a una mezcla de (2S)-2-ácido bromopropionico (0,552 g, 3,61 mmol) y cloruro de oxalilo (0,61 ml, 7,2 mmol) en diclorometano (4,6 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se trató con metanol (1,5 ml, 36 mmol) y piridina (0,44 ml, 5,4 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato sódico y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (0,51 g, 85%).

60 *Paso 2. Metilo (2R)-2-(3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}azetidina-1-il)propanoato*

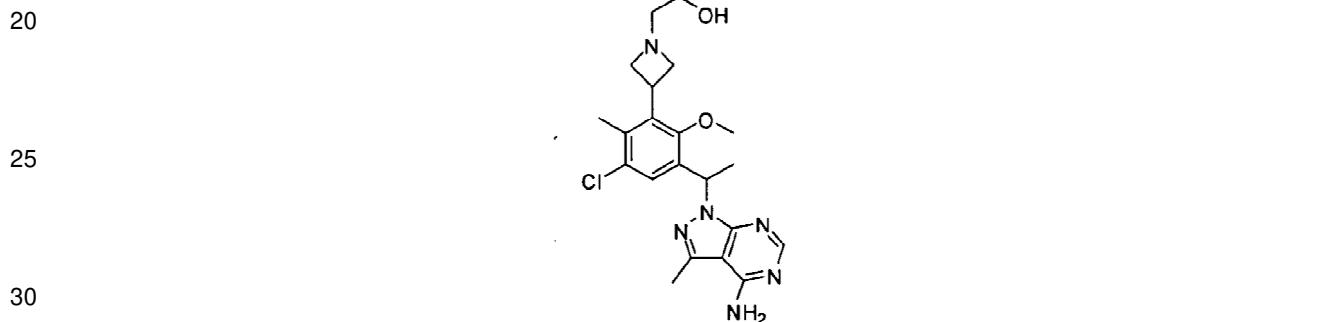
A una solución de 1-[1-(3-azetidina-3-il)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]clorhidrato]pirimidina-4-amino (20,1 mg, 0,0475 mmol, intermedio quiral del Ejemplo 1, Paso 7) en acetonitrilo (1 ml) se añadió trietilamina (23 μ L, 0,17 mmol) y metilo (2 S)-2-bromopropanoato (9,5 mg, 0,057 mmol). La solución de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó para dar el producto deseado (6,2 mg, 28%). CLEM calculado para $C_{23}H_{30}ClN_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 473,2; Encontrado: 473,3

5 **Paso 3.** (2R)-2-(3-[1S]-1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilo-fenilo)azetidina-1-il)propano-1-ol

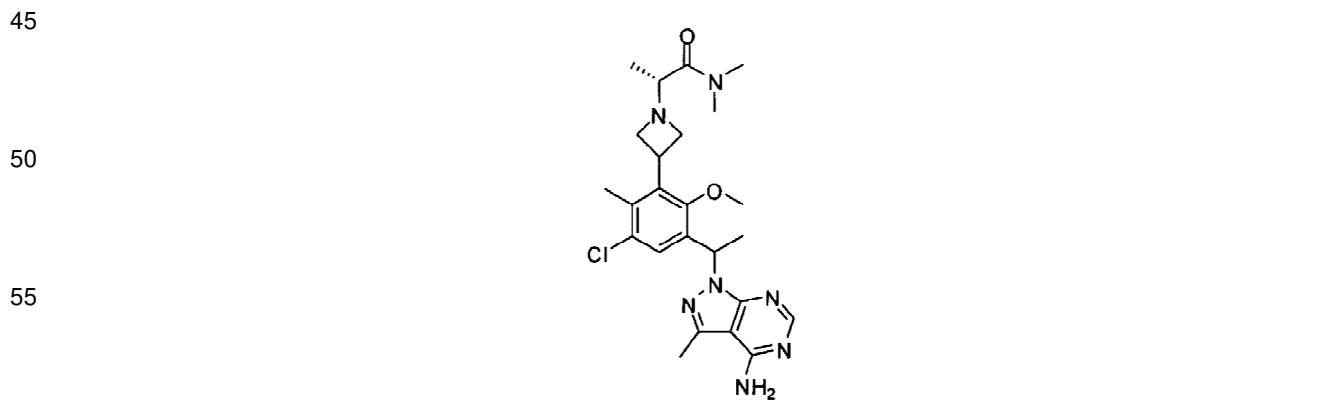
Una solución de metilo (2R)-2-(3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)azetidina-1-il propanoato de metilo (6,2 mg, 0,013 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se trató con 1,0 M hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (0,1 ml, 0,1 mmol) a 0°C durante 3 h. La reacción se inactivó con metanol y se purificó con RP-HPLC preparativa (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 ml/min). para dar el producto deseado (0,8 mg, 14%) el producto se aisló en forma de un solo diastereómero CLEM calculado para $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 445,2; Encontrado: 445,1

10 **Ejemplo de Referencia 158** 1-(3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)azetidina-1-il)-2-metilo-2-ol



35 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo 140 con 1-[1-(3-azetidina-3-il)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-hidrocloruro de amina (intermedio quiral del Ejemplo 1, Paso 7) y oxirano, 2,2-dimetilo- como materiales iniciales. El producto se aisló en forma de un solo enantiómero. CLEM calculado para $C_{23}H_{32}ClN_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z=459,2; Encontrado: 459,1 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,04 (s, 1H), 7,23 (bs, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,14 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,14 (s, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,63 (d, 3H), 0,98 (s, 6H) ppm.

40 **Ejemplo de Referencia 159** (2 R)-2-(3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)azetidina-1-il)-N,N-dimetilpropanamida



60 **Paso 1.** (2R)-2-(3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)azetidina-1-il)ácido propanoico

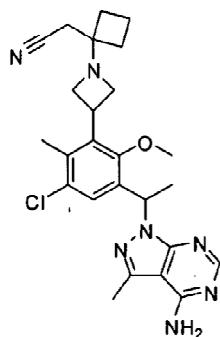
65 A una solución de metilo (2 R)-2-(3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)azetidina-1-il) propanoato de etilo (compuesto intermedio quiral del ejemplo 156 Paso 2) (13 mg,

0,027 mmol) en acetonitrilo (0,6 ml) y agua (0,2 ml) se añadió hidróxido de litio (2,4 mg, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y una solución 1 M HCl. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (10,2 mg, 83%). CLEM calculado para C₂₂H₂₈CIN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 459,2; Encontrado: 459,1.

5 **Paso 2.** (2R)-2-(3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]azetidina-1-il)-N,N-dimetilpropanamida

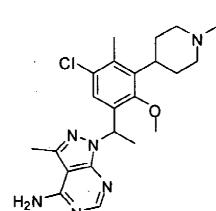
A una solución de (2 R)-2-(3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]azetidina-1-il)ácido propanoico (4 mg, 0,009 mmol) y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (4 mg, 0,009 mmol) en DMF (0,3 ml) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (4 µL, 0,03 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (0,9 mg, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, después se diluyó con metanol y se purificó por RP-HPLC preparativa (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado (2,7 mg, 63%). El producto se aisló en forma de un solo diastereómero. CLEM calculado para C₂₄H₃₃CIN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 486,2; Encontrado: 486,1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ h 8,09 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,18 (m, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,0-2,9 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,67 (d, 3H), 0,98 (d, 3H) ppm.

20 **Ejemplo de Referencia 161** [1-(3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]azetidina-1-il)ciclobutil] acetonitrilo



25 A una solución de 1-[(1-(3-azetidina-3-il)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina (10 mg, 0,022 mmol, intermedio quiral del Ejemplo 1, Paso 7) en acetonitrilo (0,1 ml) se añadió ciclobutilideneacetonitrile (4,1 mg, 0,044 mmol), seguido de 1,8-diazabiciclo [5.4.0]undec-7-eno (13 µL, 0,087 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y se purificó por RP-HPLC preparativa (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado (4,3 mg, 41%). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para C₂₅H₃₁CIN₇O (M+H)⁺: m/z = 480,2; Encontrado: 480,0.

45 **Ejemplo de Referencia 163** 1-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-metilpiperidina-4-il)fenilo]etilo}-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina



60 **Paso 1.** *terc*-Butilo 4-(3-acetilo-5-cloro-1-metoxi-6-metilfenilo)-piperidina-1-carboxilato

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 139 Paso 2 con 1-(5-cloro-3-yodo-2-metoxi-4-metilfenilo)etanona y *terc*-butilo 4-yodopiperidina-1-carboxilato como materiales iniciales. CLEM calculado para C₂₀H₂₈CINO₄Na (M+Na)⁺: m/z = 404,1; Encontrado: 404,1.

Paso 2. terc-Butilo 4-[3-cloro-5-(1-hidroxietilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]piperidina-1-carboxilato

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 paso 5, utilizando terc-butilo 4-(3-acetilo-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)piperidina-1-tetrahidroborato de carboxilato de sodio y como los materiales iniciales. LC-MS calculado para $C_{20}H_{30}ClNO_4Na$ ($M+Na$)⁺: m/z = 406,1; Encontrado: 406,1.

5 *Paso 3. terc-Butilo 4-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]piperidina-1-carboxilato*

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 paso 6, utilizando terc-butilo 4-[3-cloro-5-(1-hidroxietilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]piperidina-1-carboxilato (racémico) y cloruro cianúrico como materiales iniciales. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (s, 1H), 5.46 (m, 1H), 4.23 (bs, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.29 (bs, 1H), 2.78 (sa, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.27 a 2.9 (m, 2H), 1.78 (d, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm.

10 *Paso 4. terc-Butilo 4-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]piperidina-1-carboxilato*

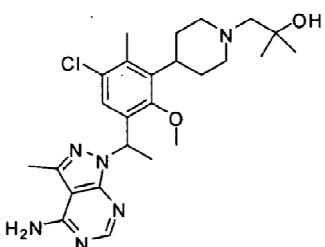
15 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 139 Paso 5, usando terc-butilo 4-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]piperidina-1-carboxilato y 3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina en forma de los materiales iniciales. CLEM calculado para $C_{26}H_{36}ClN_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 515,3; Encontrado: 515,2.

20 *Paso 5. 1-[1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-piperidina-4-ilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-diclorhidrato de amina*

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 139 Paso 6, utilizando terc-butilo del ácido 4-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo] piperidina-1-carboxilato como material inicial. CLEM calculado para $C_{21}H_{28}ClN_6O$ ($M+H$)⁺: m/z = 415,2; Encontrado: 415,2.

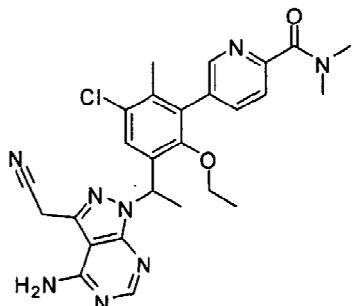
25 *Paso 6 1-[1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-metilpiperidina-4-il)fenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina*

30 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 139 Paso 7, utilizando 1-[1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilo-piperidina-4-ilfenilo-3)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina y formaldehído como materiales iniciales. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{22}H_{30}ClN_6O$ ($M+H$)⁺: m/z = 429,2; Encontrado: 429,1.

35 **Ejemplo de Referencia 164 1-(4-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]piperidina-1-il)-2-metilo-2-ol**

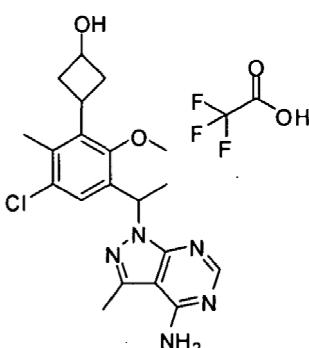
40 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 140 con 1-[1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-piperidina-4-ilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-dihidrocloruro de amina (intermedio racémico del Ejemplo 163, Paso 5) y oxirano, 2,2-dimetilo- como materiales iniciales. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{25}H_{36}ClN_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 487,3; Encontrado: 487,3. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,05 (s, 1H), 7,24 (bs, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,16 (m, 1H), 4,01 (bs, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,97 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 02/15 a 02/04 (m, 6H), 1,63 (d, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,03 (s, 6H) ppm.

Ejemplo de Referencia 165 5-(3-{1-[4-amino-3-(cianometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, usando 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)isoxazol (de Frontier) en lugar de (3-fluorofenilo)ácido borónico. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{26}H_{28}ClN_8O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 519,2; Encontrado: 519,2.

20 **Ejemplo de Referencia 166 3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilo-fenilo}trifluoroacetato de ciclobutanol**



40 *Paso 1. 1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-vinilfenilo)etanona*

Una mezcla de 1-(5-cloro-3-yodo-2-metoxi-4-metilfenilo)etanona (1,0 g, 3,2 mmol, del Ejemplo 1, Paso 2), 4,4,5,5-tetrametilo-2-vinilo-1,3,2-dioxaborolano (0,66 ml, 3,9 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (0,26 g, 0,32 mmol) y carbonato de potasio (1,3 g, 9,4 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5 ml) se desgasificó con N₂ y se calentó a 80°C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron en una columna de gel de sílice (eluyendo con 0-10% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (0,60 g, 82%). CLEM calculado para $C_{12}H_{14}ClIO_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 225,1; Encontrado: 225,1

50 *Paso 2. 3-(3-acetilo-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo) ciclobutanona*

A una solución de 1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-vinilfenilo)etanona (530 mg, 2,4 mmol) en éter (10 ml) se añadió un par cinc-cobre (1,8 g, 14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40°C y se añadió una solución de cloruro de oftricloroacetilo (1,4 ml, 13 mmol) y cloruro de fosforilo (1,2 ml, 13 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) lentamente durante 2 h. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante la noche bajo refluxo. La reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ y se diluyó con éter. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo y cinc (0,31 g, 4,7 mmol) en ácido acético (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a refluxo durante la noche. Otra porción de cinc se añadió y se sometió a refluxo durante otras 4 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, después se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía flash (eluyendo con 0-30% acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado (0,17 g, 27%). CLEM calculado para $C_{14}H_{16}ClO_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 267,1; Encontrado: 267,0

Paso 3. 3-[(1-hidroxietilo)-6-metoxi-2-metilfenilo-5- 3-cloro]ciclobutanol

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 paso 5, utilizando 3-(3-acetilo-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)ciclobutanona y tetrahidroborato de sodio como materiales iniciales. CLEM calculado para $C_{14}H_{19}ClO_3Na$ ($M+Na^+$): m/z = 293,1; Encontrado: 293,1.

5

Paso 4. 3-[(1-cloroetilo)-6-metoxi-2-metilfenilo-5- 3-cloro]ciclobutanol

A una solución de 3-[3-cloro-5-(1-hidroxietilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]ciclobutanol (170 mg, 0,628 mmol) en dimetilsulfóxido (1 ml) se añadió cloruro cianúrico (64 mg, 0,34 mmol). Después de agitarse durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con éter y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo una vez. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó con columna de gel de sílice para dar el producto deseado (39,6 mg, 22%). CLEM calculado para $C_{14}H_{18}ClO_2$ ($M-Cl^+$): m/z = 253,1; Encontrado: 253,2.

10

Paso 5. 3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}trifluoroacetato de ciclobutanol

15

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 139 Paso 5, usando de 3-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]ciclobutanol y 3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina en forma de los materiales iniciales. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{20}H_{25}ClN_5O_2$ ($M+H^+$): m/z = 402,2; Encontrado: 402,2.

Ejemplo de Referencia 167. 5-(3-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilo-fenilo)-N,N- dimetilpicolinamida bis (2,2,2-trifluoroacetato)

20

25

30

35

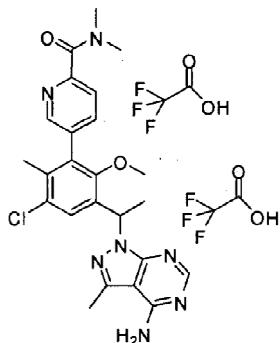
40

45

50

55

60



Paso 1. 1-(3-Bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanona

A una solución agitada de 1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo) (5,00 g, 25,2 mmol, de Oakwood) en ácido acético (100 ml) se añadió *N*-bromosuccinimida (4,93 g, 27,7 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante 18 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío, después se neutraliza con *sat.* bicarbonato de sodio, filtrado de succinimida insoluble. El filtrado se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y después se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0-50% de EtOAc en hexanos, para dar los productos deseados (2,66 g, 38%). CLEM calculado para $C_{10}H_{11}BrClO_2$ ($M+H^+$): m/z = 277,0; Encontrado: 277,0. 1H RMN (DMSO-*d*4 300 MHz): δ 7,70 (1H, s), 3,77 (3H, s), 2,57 (3H, s), 2,50 (3H, s) ppm.

Paso 2. 1-(3-Bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanol

Tetrahidroborato de sodio (0,31 g, 8,1 mmol) se añadió a una mezcla de 1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanona (1,5 g, 5,4 mmol) en metanol (25 ml) a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, se lava con *sat.* $NaHCO_3$, agua, salmuera, después se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (0,30 g, 90%).

60

Paso 3. 3-Bromo-1-cloro-5-(1-cloroetilo)-4-metoxi-2-metilbenceno

Una mezcla de cloruro cianúrico (1,7 g, 9,2 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (710 μ L, 9,2 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después una solución de 1-(3-bromo-5 del Ejemplo 16, se añadió -cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etanol (Paso 1) (1,72 g, 6,15 mmol) en cloruro de metileno (34 ml) y la reacción se agitó a

temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lava con *sat.* NaHCO₃, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-10% de EtOAc en hexanos, para dar el producto deseado (1,01 g, 60%).

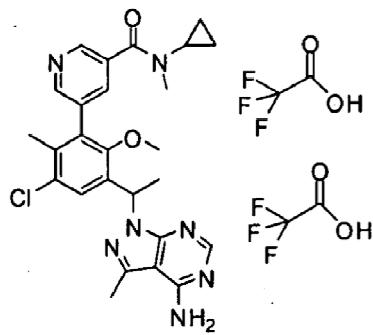
5 *Paso 4. 1-[1-(3-Bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina*

Una mezcla de 3-bromo-1-cloro-5-(1-cloroetilo)-4-metoxi-2-metilbenceno (150 mg, 0,503 mmol), 3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (110 mg, 0,76 mmol, ACES Pharma Product List, artículo nº47024), yoduro de potasio (9,0 mg, 0,05 mmol) y carbonato de cesio (330 mg, 1,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) y se agitó a 140°C durante 1 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lava con *sat.* NaHCO₃, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-70% de EtOAc en CH₂Cl₂, para dar el producto deseado (103 mg, 50%). CLEM calculado para C₁₆H₁₈BrCIN₅O (M+H)⁺: m/z = 410,0; Encontrado: 410,2. Los productos racémicos se aplicaron sobre columna Phenomenex Lux-cellulose 1 (mm, tamaño de partícula 21,1 x 250 5 micras), eluyendo con 5% de etanol en hexanos a un caudal de 18mL/min, ~13 mg/inyección, para proporcionar dos enantiómeros. Pico 1, tiempo de retención:12,35 min; Pico 2, tiempo de retención:14,98 min.

20 *Paso 5. 5-(3-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpicolinamida bis (2,2,2-trifluoroacetato)*

Una mezcla de 1-[1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (25 mg, 0,061 mmol) (primer pico de la separación quiral del paso anterior), *N,N*-dimetilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina-2-carboxamida (25 mg, 0,091 mmol, a partir de Encyclopedia of PepTech Corp. de análogos de aminoácidos y ácidos borónicos, artículo nºBE1622-1), carbonato de sodio (13 mg, 0,12 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (9,9 mg, 0,012 mmol) en acetonitrilo (0,8 ml)/agua (0,3 ml) se desgasificó con N₂ y después se agitó a 95°C durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,05%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de bis-TFA (2,9 mg, 6,7%). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para C₂₄H₂₇CIN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 480,2; Encontrado: 480,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ:8,78 (2H, br s), 8,48 (1H, m), 8,36 (1H, s), 7,86 (1H, br s), 7,65 (1H, br s), 7,58 (1 H, s), 6,33 (1 H, q, J=7,0 Hz), 3,19 (3H, s), 3,03 (3H, s), 2,97 (3H, s), 2,62 (3H, s), 2,06 (3H, s), 1,81 (3H, d, J=7,0 Hz) ppm.

35 **Ejemplo de Referencia 174. 5-(3-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metil-fenilo)-N-ciclopropilo *N*-metilnicotinamida bis (2,2,2-trifluoroacetato)**



40 *Paso 1. 5-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]nicotinonitrilo*

Una mezcla de 1-[1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (primer pico del Ejemplo 167, Paso 4 de separación quiral, 106 mg, 0,25 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)nicotinonitrilo (70. mg, 0,31 mmol, de Combi-Blocks Catalog, artículo nºPN-8893), carbonato de sodio (43 mg, 0,41 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (33 mg, 0,041 mmol) en acetonitrilo (2 ml)/agua (0,6 ml) se desgasificó con N₂ y después se agitó a 95°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lava con *sat.* NaHCO₃, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto (95 mg, 87%) se purificó por cromatografía eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (max. MeOH 5%). CLEM calculado para C₂₂H₂₁CIN₇O (M+H)⁺: m/z = 434,2; Encontrado: 434,2.

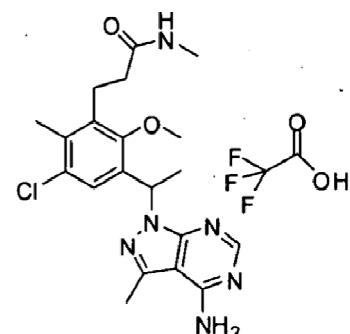
Paso 2. 5-(3-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)dihidrocloruro de ácido nicotínico

4,0 M de hidróxido de sodio en agua (0,3 ml, 1 mmol) se añadió a una mezcla de 5-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}nicotinonitrilo (0,090 g, 0,21 mmol) en etanol (1,0 ml) y se calentó la mezcla a 95°C durante 6 h. En este momento, conc. HCl se añadió para ajustar el pH a ~3. Se eliminó el disolvente y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM calculado para $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 453,1; Encontrado: 453,2.

Paso 3. 5-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}-N-ciclopropilo-N-metilnicotinamida

10 N-Hidrocloruro de metilciclopropanamina (4,0 mg, 0,04 mmol) se añadió a una solución de 5-(3-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)dihidrocloruro de ácido nicotínico (9,6 mg, 0,021 mmol) y BOP (10 mg, 0,03 mmol) en DMF (0,7 ml) a temperatura ambiente seguido de la adición de trietilamina (13 µL, 0,10 mmol). La reacción se agitó durante 1 h. El producto se purificó en RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,05%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de la sal bis-TFA (2,6 mg, 17%). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para $C_{26}H_{29}ClN_7O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 506,2; Encontrado: 506,2.

Ejemplo de Referencia 179 3-(3-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilo-fenilo)-N-metilpropanamida 2,2,2-trifluoroacetato



Paso 1. terc-Butilo 3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}propanoato

A un vial de microondas se añadió 1-[1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (Pico 1 del Ejemplo 167, paso 4 de separación quiral, 35 mg, 0,085 mmol), potasio (3-terc-butoxi-3-oxopropilo)trifluoroborato (30 mg, 0,13 mmol, de Frontier Scientific, artículo nºP10370), fosfato de potasio (54 mg, 0,26 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (9,8 mg, 0,0085 mmol) y tolueno (0,7 ml)/agua (0,2 ml). El vial se selló y se desgasificó con N₂ tres veces. La reacción se calentó a 110°C durante 20 h. El producto en bruto se filtró y el producto (20 mg, 50%) se purificó por cromatografía eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (max. MeOH 6%). CLEM calculado para $C_{23}H_{31}ClN_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 460,2; Encontrado: 460,3.

Paso 2. 3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}trifluoroacetato de ácido propanoico

Se añadió TFA (0,3 ml, 4 mmol) a una solución terc-Butilo 3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}propanoato (35 mg, 0,076 mmol) en cloruro de metileno (0,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó y el producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM calculado para $C_{19}H_{23}ClN_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 404,1; Encontrado: 404,0.

Paso 3. 3-(3-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)-N-metilpropanamida 2,2,2-trifluoroacetato

2,0 M Metilamina en THF (30 µL, 0,06 mmol) se añadió a una solución de 3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}ácido propanoico (8,9 mg, 0,022 mmol) y BOP (10 mg, 0,03 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,7 ml) a temperatura ambiente, seguido de la adición de trietilamina (8,8 µL, 0,064 mmol). La reacción se agitó durante 1 h. El producto se purificó en RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,05%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de TFA (3,2 mg, 27%). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para $C_{20}H_{26}ClN_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 417,2; Encontrado: 417,0.

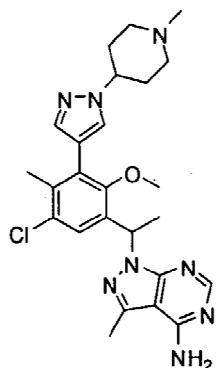
Ejemplo de Referencia 181 1-(1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilo-31-(1-metilpiperidina-4-il)-1H-pirazol-4-il)fenilo)-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina

5

10

15

20



Paso 1. 4-(4-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2feniloo metoxi-6-metilo}-1H-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxilato

25

Una mezcla de 1-[1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (Pico 1 del Ejemplo 167, Paso 4 de separación quiral, 42 mg, 0,1 mmol), *terc-butilo* 4-[4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato (48 mg, 0,13 mmol, de Combi-Blocks Catalog, artículo nºFMS- 2957), carbonato de sodio (18 mg, 0,17 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (14 mg, 0,017 mmol) en acetonitrilo (2 ml)/agua (0,4 ml) se desgasificó con N₂ y se agitó a 95°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lava con *sat.* NaHCO₃, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por elución con cromatografía de CH₂Cl₂/MeOH (max. MeOH 5%). CLEM calculado para C₂₉H₃₈CIN₈O₃ (M+H)⁺:mlz=581,2; Encontrado: 581,3.

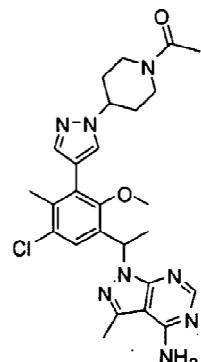
Paso 2. 1-(1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilo-31-(piperidina-4-il)-1H-pirazol-4-il)fenilo)-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina

Se añadió TFA (0,3 ml, 4 mmol) a una solución *terc-Butilo* 4-(4-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}-1H-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxilato (30 mg, 0,052 mmol) en cloruro de metileno (0,2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. El producto bruto se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado. CLEM calculado para C₂₄H₃₀CIN₈O (M+H)⁺: m/z = 481,2; Encontrado: 481,1

Paso 3. 1-(1-{5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-[1-(1-metilpiperidina-4-il)-1H-pirazol-4-il]fenilo}-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina

12,0 M de formaldehído en agua (0,01 ml, 0,2 mmol) se añadió a una mezcla de 1-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-piperidina-4-il)-1H-pirazol-4-il]fenilo}-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (8,0 mg, 0,017 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,012 ml, 0,066 mmol) en cloruro de metileno (0,2 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, en este momento se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5,3 mg, 0,025 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 1 h. El producto bruto se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado (2,0 mg, 24%). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para C₂₅H₃₂CIN₈O (M+H)⁺: m/z = 495,0; Encontrado: 495,0

Ejemplo de Referencia 182. 1-(1-[3-[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo)-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina



5

10

15

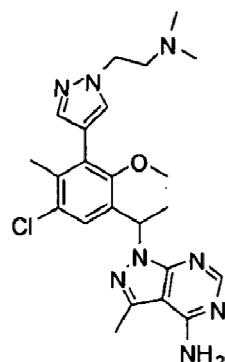
Cloruro de acetilo (2,4 μ L, 0,033 mmol) se añadió a una solución de 1-{1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-piperidina-4-il)-1H-pirazol-4-il]fenilo}etilo)-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (8,0 mg, 0,017 mmol, intermedio quiral del Ejemplo 181, Paso 2) y *N,N*-diisopropiletilamina (14 μ L, 0,083 mmol) en cloruro de metileno (0,3 ml) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El producto bruto se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitriloagua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado (1,0 mg, 7,8%). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para $C_{26}H_{32}ClN_8O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 523,2; Encontrado: 523,2.

Ejemplo de Referencia 183. 1-[1-(5-cloro-3-{1-[2-(dimetilamino)etilo]-1H-pirazol-4-il}-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina

30

35

40



Paso 1. 1-(2-cloroetilo)-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol

45

Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol (0,39 g, 2,0 mmol), 1-bromo-2-cloroetano (0,3 ml, 3 mmol) y carbonato de cesio (1,3 g, 4,0 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se agitó a 75°C durante 5 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lava con sat. $NaHCO_3$, agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró y el producto (0,45 g, 88%) se purificó por cromatografía eluyendo con hexanos/EtOAc (max. EtOAc 30%). CLEM calculado para $C_{11}H_{19}BCIN_2O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 257,1; Encontrado: 257,0

Paso 2. N,N-dimetilo-2-[4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol-1il]-il)etanamina

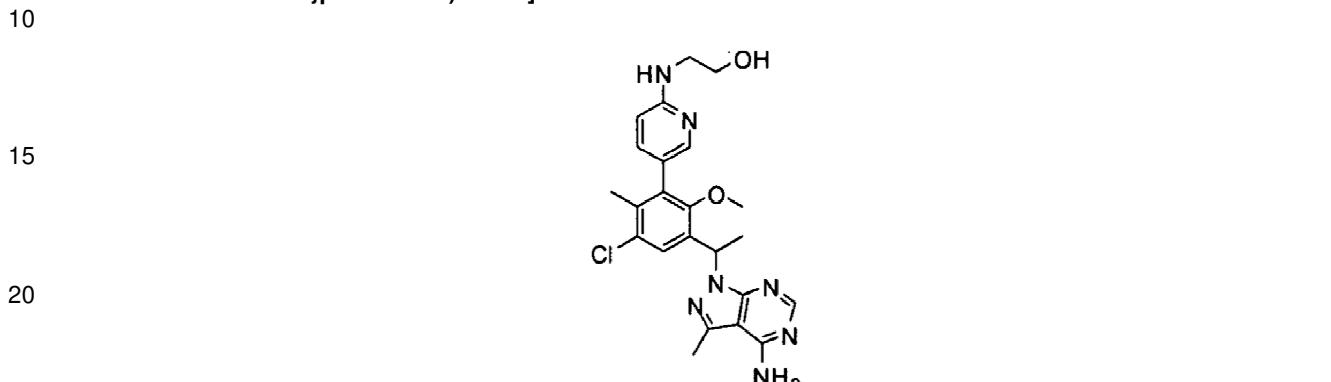
Una mezcla de 1-(2-cloroetilo)-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol (0,10 g, 0,39 mmol), yoduro de sodio (58 mg, 0,39 mmol) y 2,0 M de dimetilamina en THF (1,0 ml, 2,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) se agitó a 80°C durante la noche. El disolvente se eliminó para proporcionar el producto deseado que se utilizó en la siguiente etapa. CLEM calculado para $C_{13}H_{25}BN_3O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 266,2; Encontrado: 266,3

Paso 3. 1-[1-(5-cloro-3-{1-[2-(dimetilamino)etilo]-1H-pirazol-4-il}-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina

Una mezcla de 1-[1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (Pico 1 del Ejemplo 167, Paso 4, 10 mg, 0,024 mmol), *N,N*-dimetilo-2-[4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol-1-il] etanamina (8,6 mg, 0,036 mmol), carbonato de sodio (5,2 mg, 0,049 mmol) y [1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno]dcloropaladio(II), complejo con dclorometano (1:1) (4,0 mg, 0,0049 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml)/agua (0,1 ml) se aspiró, se rellenó con N₂ y se agitó a 95°C durante 2 h. El producto bruto se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado (3,1 mg, 28%). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para C₂₃H₃₀CN₈O (M+H)⁺: m/z = 469,2; Encontrado: 469,2.

Ejemplo de Referencia 184. 2-[(5-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}piridina-2-il)amino]etanol



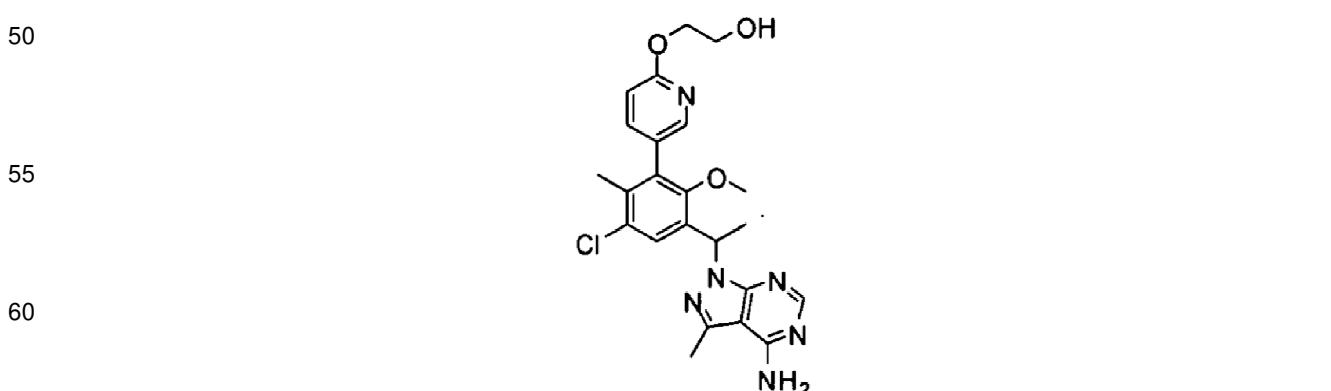
Paso 1. 1-[1-{5-cloro-3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4 amina

Una mezcla de 1-[1-(3-bromo-5-chloro-2-methoxy-4-methylphenyl)ethyl]-3-methyl-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (Pico 1 del Ejemplo 167, Paso 4, 25,0 mg, 0,06 mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolano-2-yl)pyridina (20,0 mg, 0,088 mmol), carbonato de sodio (12 mg, 0,12 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dcloropaladio(II), complejo con dclorometano (1:1) (9,5 mg, 0,012 mmol) en acetonitrilo (1 ml)/agua (0,3 ml) se desgasificó con N₂ y se agitó a 95°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lava con sat. NaHCO₃, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (max. MeOH 5%). CLEM calculado para C₂₁H₂₁ClFN₆O (M+H)⁺: m/z = 427; Encontrado: 427,2.

Paso 2. 2-[(5-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}piridina-2-il)amino]etanol

Una mezcla de 1-[1-{5-cloro-3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo}-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (10 mg, 0,023 mmol) y etanolamina (0,10 ml) en 1-butanol (1 ml) se agitó a 130°C durante 5 h. El producto bruto se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado (1,6 mg, 15%). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para C₂₃H₂₇CIN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 468,2; Encontrado: 468,2.

Ejemplo de Referencia 188. 2-(5-(3-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)piridina-2-iloxy)etanol



Se añadió hidruro de sodio (20 mg, 0,5 mmol) a 1,2-etanodiol (0,5 ml, 9 mmol) y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 10 min. En este momento 1-[1-[5-cloro-3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metoxi-4-metilfenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (10 mg, 0,023 mmol) se añadió y después la reacción se agitó a 110°C durante la noche. El producto bruto se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado (1,8 mg, 17%). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para $C_{23}H_{26}ClN_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 469,2; Encontrado: 469,1.

Ejemplo de Referencia 189. 5-(3-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-(2,2-difluoroetoxi)-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpicolinamida bis (2,2,2-trifluoroacetato)

10

15

20

25

Paso 1. 5-(3-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-hidroxi-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpicolinamida

30

35

1,0 M de tribromuro de boro en CH_2Cl_2 (250 μ L, 0,25 mmol) se añadió a una mezcla de 5-[3-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (Ejemplo 167, Paso 5, (primer pico) 60 mg, 0,13 mmol) en cloruro de metileno (1,2 ml) a -78°C y después la reacción se calentó a temperatura ambiente. En este momento conc. HCl (0,1 ml) Se añadió y la mezcla se agitó durante 4 h. La reacción se inactivó mediante la adición de solución sat. $NaHCO_3$. Después, la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó y se concentró para dar el producto bruto deseado (40 mg, 68%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM calculado para $C_{23}H_{25}ClN_7O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 466,2; Encontrado: 466,2.

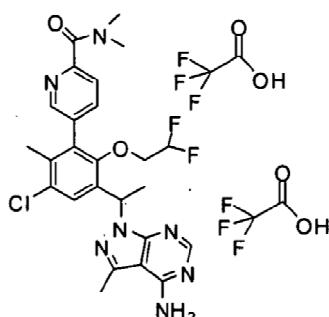
40

Paso 2. 5-[3-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-(2,2-difluoroetoxi)-6-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

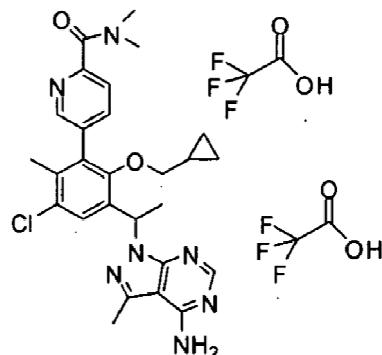
45

Azodicarboxilato de diisopropilo (13 m L, 0,064 mmol) se añadió a una mezcla de 5-[3-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-hidroxi-6-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (15,0 mg, 0,0322 mmol), 2,2-difluoroetanol (7,9 mg, 0,096 mmol, de Alfa Aesar, artículo nºB22201) y trifenilfosfina (17 mg, 0,064 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) a 0°C y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El producto bruto se purificó sobre RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,05%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de la sal bis-TFA (1,6 mg, 6,6%). El producto se aisló como un solo enantiómero. CLEM calculado para $C_{25}H_{27}ClF_2N_7O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 530,2; Encontrado: 530,2

50

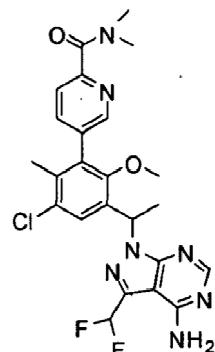


Ejemplo de Referencia 190. 5-(3-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpicolinamida bis (2,2,2-trifluoroacetato)



Azodicarboxilato de diisopropilo (13 μ L, 0,064 mmol) se añadió a una mezcla de 5-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-hidroxi-6-metilfenilo}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (15 mg, 0,032 mmol, intermedio quiral del Ejemplo 189, Paso 1), carbinol de ciclopropilo (7,0 mg, 0,096 mmol) y trifenilfosfina (17 mg, 0,064 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) a 0°C y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El producto bruto se purificó sobre RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,05%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de la sal bis-TFA (2,4 mg, 10%). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para $C_{27}H_{31}ClN_7O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 520,2; Encontrado: 520,3.

Ejemplo de Referencia 191. 5-(3-(1-14-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida



Paso 1. 1-[1-(3-Bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina

Una mezcla de 3-bromo-1-cloro-5-(1-cloroetilo)-4-metoxi-2-metilbenceno (0,60 g, 2,0 mmol, del Ejemplo 167, Paso 3), 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (590 mg, 2,2 mmol, de AnaSpec), carbonato de cesio (0,98 g, 3,0 mmol) y yoduro de potasio (30 mg, 0,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitó a 140°C durante 1 h. La mezcla se enfrió y después el disolvente se eliminó completamente. El residuo se agitó con CH_2Cl_2 (30 ml) a temperatura ambiente durante 20 min y después se filtró. El filtrado se concentró y el producto (0,65 g, 63%) se purificó por cromatografía eluyendo con $CH_2Cl_2/EtOAc$ (max. EtOAc 60%). CLEM calculado para $C_{15}H_{15}BrClIN_5O$ ($M+H$) $^+$: m/z = 521,9; Encontrado: 521,9.

Paso 2. 1-[1-(3-Bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-vinilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina

Dicloro (bis{di-terc-Butilo [4-(dimetilamino)fenilo]fosforanilo})paladio (12 mg, 0,017 mmol) se añadieron a una mezcla de ácido borónico de vinilo MIDA (110 mg, 0,6 mmol, de Aldrich, artículo nº704415), 1-[1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (0,30 g, 0,57 mmol) y carbonato de sodio (0,14 g, 1,1 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,1 ml) y después la reacción se desgasificó con N_2 3 veces. La reacción se agitó a 95°C durante 4 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lava con sat. $NaHCO_3$, agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto se purificó por elución con cromatografía de $CH_2Cl_2/EtOAc$ (max. EtOAc 60%). CLEM calculado para $C_{17}H_{18}BrClN_5O$ ($M+H$) $^+$: m/z = 422,0; Encontrado: 422,2.

Paso 3. 1-[4-amino-1-[1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-il] etano- 1,2-diol

A una solución de 1-[1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-vinilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4 amina (100 mg, 0,236 mmol) en alcohol t-butilo (2 ml) se añadió N-metilmorfolina N-óxido (30,5 mg, 0,260 mmol) y agua (0,74 ml). A la solución se añadió después tetraóxido de osmio acuoso (0,075 mL, 4%). Después de 3 horas, otro equivalente de *N*-metilmorfolina N-óxido se añadió. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el producto que se usó directamente en la siguiente etapa. CLEM calculado para C₁₇H₂₀BrClN₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 456,0; Encontrado: 456,0

Paso 4. 4-amino-1-[(2-metoxi-4-metilfenilo-3-bromo-5-cloro)etilo 1]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carbaldehído

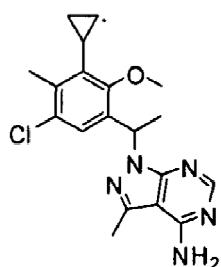
A una solución de 1-[4-amino-1-[1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-il]etano-1,2-diol (0,10 g, 0,22 mmol) en tetrahidrofurano (1,6 ml)/agua (1,0 ml) se añadió ácido acético (0,0032 ml, 0,057 mmol) y peryodato de sodio (0,140 g, 0,657 mmol) a 0°C. Después de agitarse durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el producto bruto deseado que se usó directamente en la siguiente etapa. CLEM calculado para C₁₆H₁₆BrClN₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 424,0; Encontrado: 423,9

Paso 5. 5-{3-[1-(4-amino-3-formilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

Una mezcla de 4-amino-1-[1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-3-carbaldehído (20 mg, 0,047mmol), {6-[(dimetilamino)carbonilo]piridina-3-il}ácido borónico (23 mg, 0,12 mmol), carbonato de sodio (10 mg, 0,094 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dcloropaladio(II), complejo con dclorometano (1:1) (7,7 mg, 0,0094 mmol) en acetonitrilo (0,3 ml)/etanol (0,1 ml)/agua (0,1 ml) se desgasificó con N₂ y después se agitó a 95°C durante 3 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lava con sat. NaHCO₃, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por elución con cromatografía de CH₂Cl₂/Me-OH (max. MeOH 6%). CLEM calculado para C₂₄H₂₅CIN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 494,2; Encontrado: 494,1

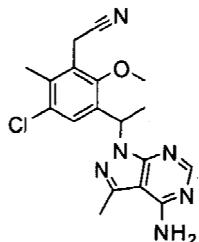
Paso 6. 5-(3-{1-[4-amino-3-(difluorometilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]etilo}-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

A una solución de 5-{3-[1-(4-amino-3-formilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (0,015 g, 0,030 mmol) en cloruro de metileno (0,5 ml) enfriada a 0°C, se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (0,020 ml, 0,15 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado (1,7 mg, 11%). El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para C₂₄H₂₅ClF₂N₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 516,2; Encontrado: 516,2.

Ejemplo de Referencia 192. 1-[1-(5-cloro-3-ciclopropilo-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina

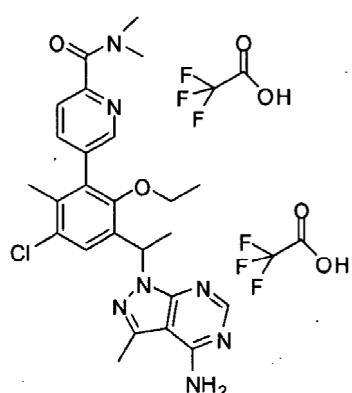
A un vial de microondas se añadió 1-[1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (15 mg, 0,037 mmol, desde el pico 1 del Ejemplo 167, paso 4), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (8 mg, 0,06 mmol, de Frontier Scientific, artículo n°C10298), fosfato de potasio (23 mg, 0,11 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (4,2 mg, 0,0036 mmol) y después tolueno (0,3 ml)/agua (0,1 ml). El vial se selló y se desgasificó con N₂ tres veces. La reacción era térmica a 110°C durante 20 h. El producto bruto se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado (1,1 mg, 8%). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para C₁₉H₂₃ClN₅O (M+H)⁺: m/z = 372,2; Encontrado: 372,2.

Ejemplo de Referencia 194. {3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilo-fenilo} acetonitrilo



Una mezcla de 1-[1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (30 mg, 0,073 mmol) (Pico 1 del Ejemplo 167, Paso 4), 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)isoxazol (0,018 g, 0,095 mmol, de Combi-Blocks Catalog, artículo nºPN-8875), fluoruro de potasio (13 mg, 0,22 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dcloropaladio(II), complejo con dclorometano (1:1) (12 mg, 0,015 mmol) en sulfóxido de dimetilo (0,8 ml)/agua (0,3 ml) se desgasificó con N₂ y después se agitó a 130°C durante 16 h. El producto bruto se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado (2,4 mg, 9%). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para C₁₈H₂₀CIN₆O (M+H)⁺: m/z = 371,1; Encontrado: 371,1

Ejemplo de Referencia 195. 5-(3-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-etoxi-6-metilo-fenilo)-N,N-dimetilpicolinamida bis (2,2,2-trifluoroacetato)



Paso 1. 1-(3-Bromo-5-cloro-2-etoxy-4-metilfenilo)etanona

En un matraz de fondo redondo se colocó 1-(3-bromo-5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenilo)etanona (6,0 g, 23 mmol) en DMF anhídrico (22,8 ml). Carbonato de potasio (6,3 g, 46 mmol) se añadió seguido de yodoetano (2,73 ml, 34,2 mmol). La suspensión resultante se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con 200 ml de éter etílico. Las capas orgánicas se separaron, se combinaron y se lavaron con agua y solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró, y se concentró a 6,0 g de aceite de color canela. CLEM calculado para C₁₁H₁₃BrClO₂ (M+H)⁺: m/z = 293,0; Encontrado: 293,0

Paso 2. 1-(3-Bromo-5-cloro-2-etoxy-4-metilfenilo)etanol

Se añadió tetrahidroborato de sodio (0,31 g, 8,1 mmol) a una mezcla de 1-(3-bromo-5-cloro-2-etoxy-4-metilfenilo)etanona (1,5 g, 5,4 mmol) en metanol (25 ml) a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, se lava con sat. NaHCO₃, agua, salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-30% de EtOAc en hexanos (0,30 g, 90%).

Paso 3. 3-Bromo-1-cloro-5-(1-cloroetilo)-4-etoxy-2-metilbenceno

Una mezcla de cloruro cianúrico (1,7 g, 9,2 mmol) y N,N-dimetilformamida (710 µL, 9,2 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después una solución de 1-(3-bromo-5-cloro-2-etoxy-4-metilfenilo)etanol (1,72 g, 6,15 mmol) en cloruro de metileno (34 ml) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lava con sat. NaHCO₃, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-

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

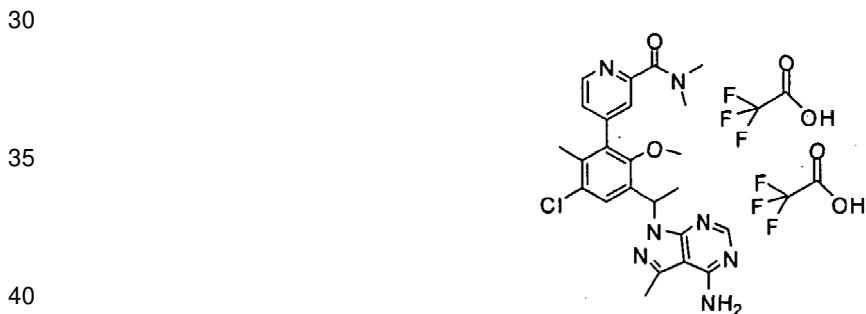
Paso 4. 1-(1-(3-Bromo-1-cloro-2-etoxi-4-metilfenilo)etilo)-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina

5 Una mezcla de 3-bromo-1-cloro-5-(1-cloroetilo)-4-etoxi-2-metilbenceno (150 mg, 0,50 mmol), 3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (110 mg, 0,76 mmol), yoduro de potasio (9 mg, 0,05 mmol) y carbonato de cesio (330 mg, 1,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 140°C durante 1 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lava con *sat.* NaHCO₃, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-70% de EtOAc en CH₂Cl₂ (103 mg, 50%). CLEM calculado para C₁₇H₂₀BrClN₅O (M+H)⁺: m/z = 423,1; Encontrado: 423,0. Los productos racémicos se aplicaron sobre una columna Phenomenex Lux-cellulose 1 (21,1 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micras), eluyendo con 4% de etanol en hexanos a un caudal de 18mL/min, ~13 mg/inyección, para proporcionar dos enantiómeros. Pico 1, tiempo de retención: 8,64 min; Pico 2, tiempo de retención: 10,64 min.

15 *Paso 5. 5-(3-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpicolinamida bis(2,2,2-trifluoroacetato)*

20 Una mezcla de 1-[1-(3-bromo-5-cloro-2-etoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (25 mg, 0,061 mmol) (primer pico de la separación quirala del paso anterior), *N,N*-dimetilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina -2-carboxamida (25 mg, 0,09 mmol), carbonato de sodio (13 mg, 0,12 mmol) y [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (9,9 mg, 0,012 mmol) en acetonitrilo (0,8 ml)/agua (0,3 ml) se desgasificó con N₂ y después se agitó a 95°C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,05%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado como la sal de bis-TFA (2,3 mg, 5%). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para C₂₅H₂₉ClN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 494,2; Encontrado: 494,2.

Ejemplo de Referencia 200. 4-(3-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilo-fenilo)-N,N-dimetilpicolinamida bis (2,2,2-trifluoroacetato)



45 *Paso 1 4-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]piridina-2-carbonitrilo*

50 Una mezcla de 1-[1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (Pico 1 del Ejemplo 167, Paso 4, 322 mg, 0,76 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina-2-carbonitrilo (210 mg, 0,91 mmol, de Combi-Blocks Catalog, artículo n°PN-0143), carbonato de sodio (130 mg, 1,2 mmol) y [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (99 mg, 0,12 mmol) en acetonitrilo (5 ml)/agua (2 ml) se desgasificó con N₂ y la reacción se agitó a 95°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lava con *sat.* NaHCO₃, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto (0,28 g, 85%) se purificó por cromatografía eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (max. MeOH 6%). CLEM calculado para C₂₂H₂₁ClN₇O (M+H)⁺: m/z = 434,1; Encontrado: 434,1

55 *Paso 2 4-(3-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)dihidrocloruro de ácido picolínico*

60 Se añadió 1,0 M de hidróxido de sodio (2,9 ml, 2,9 mmol) a una mezcla de 4-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-CHL oro-2-metoxi-6-metilfenilo]piridina-2-carbonitrilo (0,250 g, 0,576 mmol) en etanol (4,0 ml) y la mezcla resultante se calentó a 95°C durante 6 h. En este momento, conc. HCl se añadió para ajustar el pH a ~3. Se eliminó el disolvente y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM calculado para C₂₂H₂₂ClN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 453,1; Encontrado: 453,2.

Paso 3. 4-(3-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)-N,N-dimetilpicolinamida bis (2,2,2-trifluoroacetato)

2,0 M de dimetilamina en THF (2,0 ml, 4,0 mmol) se añadió a una solución de 4-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]piridina-2-ácido carboxílico (250 mg, 0,552 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (370 mg, 0,83 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) a 0°C seguido por la adición de trietilamina (0,23 ml, 1,6 mmol). La reacción se agitó durante 1 h. La mezcla en bruto se purificó en RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,05%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado en forma de la sal bis-TFA. El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 480,2; Encontrado: 480,2. ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8,67 (br s, ¹H), 8,36 (s, ¹H), 7,58 (s, ¹H), 7,41 (m, ²H), 6,32 (q, ²H), 3,20 (s, ³H), 3,00 (s, ³H), 2,94 (s, ³H), 2,62 (s, ³H), 2,03 (s, ³H), 1,80 (d, ³H) ppm.

Ejemplo de Referencia 203. 2-(4-(3-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-etoxy-6-metilo-fenilo)-1H-pirazol-1-il)acetamida

Paso 1. *terc*-Butilo [4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol-1-il]acetato

1,0 M *tert*-butóxido de potasio en THF (2,4 ml, 2,4 mmol) se añadió a una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol (0,39 g, 2,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (6,0 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Después de enfriarse a 0°C, se añadió a la mezcla *terc*-butilo bromoacetato (0,5 ml, 3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con acetato de etilo, se lava con *sat.* NaHCO₃, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto (0,5 g, 81%) se purificó por cromatografía eluyendo con hexanos/EtOAc (max. 30% de EtOAc). CLEM calculado para $C_{15}H_{26}BN_2O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 309,2; Encontrado: 309,1

Paso 2. *terc*-Butilo (4-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo)-1H-pirazol-1-il]acetato

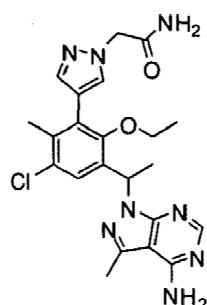
Una mezcla de 1-[1-(3-bromo-5-cloro-2-etoxy-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (70 mg, 0,16 mmol) (primer pico del Ejemplo 195, Paso 4), *terc*-butilo [4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol-1-il]acetato (65 mg, 0,21 mmol), carbonato de sodio (30 mg, 0,28 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (23 mg, 0,028 mmol) en acetonitrilo (3 ml)/agua (0,7 ml) se desgasificó con N₂ y después se agitó a 95°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metíleno, se lava con *sat.* NaHCO₃, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto (65 mg, 78%) se purificó por cromatografía eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (max. MeOH 5%). CLEM calculado para $C_{26}H_{33}ClN_7O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 526,2; Encontrado: 526,3.

Paso 3. (4-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-y)etilo]-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo)-1H-pirazol-1-il]ácido acético bis trifluoroacetato

Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución *terc*-Butilo (4-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo)-1H-pirazol-1-il]acetato (0,065 g, 0,12 mmol) en cloruro de metíleno (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó para proporcionar el producto bruto que se usó en la siguiente etapa. CLEM calculado para $C_{22}H_{25}ClN_7O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 470,2; Encontrado: 470,1

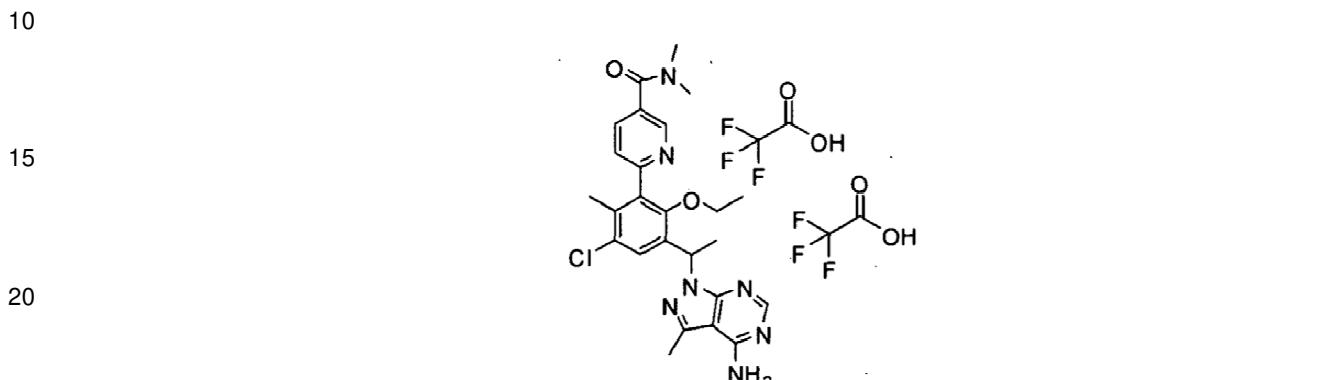
Paso 4 2-(4-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo)-1H-pirazol-1-il]acetamida

Se añadió carbonato de amonio (20 mg, 0,21 mmol) a una solución de (4-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo)-1H-pirazol-1-il]trifluoroacetato bis de ácido acético (10 mg, 0,021 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (10 mg, 0,03 mmol) en *N,N*-



dimetilformamida (0,7 ml) a temperatura ambiente seguido de trietilamina (8,8 μ L, 0,064 mmol). La reacción se agitó durante 1 h. El producto bruto se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado (2,5 mg, 25%). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para $C_{22}H_{26}ClN_6O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 469,2; Encontrado: 469,2.

Ejemplo de Referencia 208. 6-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-metilo-fenilo]-N,N-dimetilnicotinamida bis(trifluoroacetato)



Paso 1. 1-[1-[5-cloro-2-etoxi-4-metilo-3-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)fenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina

30 Una mezcla de 1-[1-(3-Bromo-5-cloro-2-etoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (0,050 g, 0,12 mmol, Pico 1 del Ejemplo 195, Paso 4) se combinó en un vial de microondas con acetato de potasio (0,035 g, 0,35 mmol) y 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametilo-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolano] (0,060 g, 0,24 mmol) en sulfóxido de dimetilo (0,44 ml) a temperatura ambiente. Esto se desgasificó con nitrógeno y después [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dcloropalladio(II), complejo con dclorometano (1:1) (0,01 g, 0,01 mmol) se añadió. La reacción se calentó en un baño de aceite a 105°C durante la noche. Se dejó enfriar, después se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El producto (15 mg, 20%) se purificó por cromatografía eluyendo con $CH_2Cl_2/MeOH$ (max. MeOH 10%). CLEM calculado para $C_{23}H_{32}BClN_5O_3$ ($M+H$) $^+$: m/z = 472,2; Encontrado: 472,3.

40 Paso 2. 6-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo]-N,N-dimetilnicotinamida bis(trifluoroacetato)

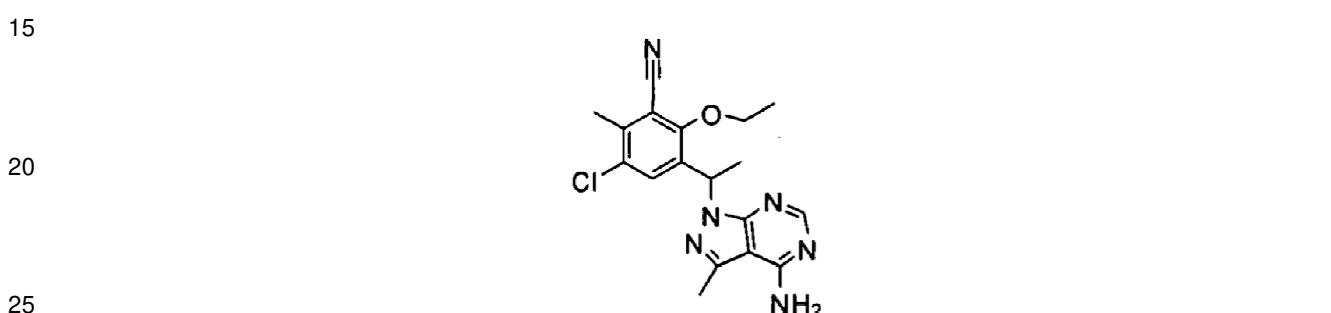
45 Una mezcla de 1-[1-[5-cloro-2-etoxi-4-metilo-3-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)fenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (15 mg, 0,032 mmol), 6-cloro-N,N-dimetilnicotinamida (12 mg, 0,064 mmol), sodio de carbonato (9,0 mg, 0,085 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dcloropalladio (II), complejo con dclorometano (1:1) (6,9 mg, 0,0085 mmol) en acetonitrilo (0,9 ml)/agua (0,2 ml) se desgasificó con N_2 y después se agitó a 95°C durante la noche. El producto bruto se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,05%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal de TFA (2 mg, 9%). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para $C_{25}H_{29}ClN_7O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 494,2; Encontrado: 494,2.

Ejemplo de Referencia 209. 5-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-4-metoxi-2-metilo-3-(1-metilo-1H-pirazol-4-il)benzonitrilo



Un catalizador preformado (0,05 ml, del Ejemplo 40) se añadió a una mezcla de 1-[1-[5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-(1-metilo-1H-pirazol-4-il)fenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (7,7 mg, 0,019 mmol), 5 cinc (0,54 mg, 0,0082 mmol) y cianuro de cinc (2,2 mg, 0,019 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (0,3 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno 3 veces. La reacción se calentó a 120°C durante 1,5 h. El producto bruto se purificó utilizando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado (2,1 mg, 27%). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para $C_{21}H_{23}N_8O$ ($M+H$)⁺: m/z = 403,2; Encontrado: 403,2.

10 **Ejemplo de Referencia 211. 3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-metilbenzonitrilo**



30 *N,N,N',N'*-Tetrametiletilendiamina (10 µL, 0,07 mmol), cianuro de cinc (3 mg, 0,03 mmol), tris(dibencildaneacetona)dipaladio(0) (0,9 mg, 0,001 mmol) y (9,9-dimetilo-9*H* xanteno-4,5-diilo)bis(difenilfosfina) (2 mg, 0,003 mmol) se añadió sucesivamente a una solución de 1-[1-(3-bromo-5-cloro-2-etoxi-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (14 mg, 0,033 mmol, Pico 1 del Ejemplo 195, Paso 4) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) en un tubo de microondas. El tubo se selló y se desgasificó y se llenó con N₂ tres veces, y después se calentó a 160°C bajo irradiación de microondas durante 400 segundos. La mezcla se enfrió, se filtró y el filtrado bruto se purificó usando RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado (2,4 mg, 20%). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para $C_{18}H_{20}ClN_6O$ ($M+H$)⁺: m/z = 371,1; Encontrado: 371,2.

40 Los procedimientos experimentales para los compuestos de los Ejemplos 69, 70, 75, 78, 97, 98, 100, 103, 106, 107, 109, 111, 112, 114, 116, 119, 120, 122-124, 132, 135, 142-148, 151, 153-155, 157, 160, 162, 168-173, 175-178, 180, 185-187, 193, 196-199, 201, 202, 204 a 207, y 210 se resumen en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1

Ej. Nº	Nombre	R ²	R ⁴	R ⁵	R ³	Sal	Proc. ¹
69*	(2R)-1-(3-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-efloro-6-fluoro-2-metoxifenil)-azetidin-1-il)propan-2-ol ²	Me	F	Cl			68
70*	1-(3-[3-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-6-fluoro-2-metoxifenil}-azetidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol ²	Me	F	Cl			68
97*	(2R)-1-(3-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenil)-azetidin-1-il)propan-2-ol ²	Et	Me	Cl		22 TFA	96
98*	1-(3-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenil)-azetidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol ³	Et	Me	Cl		2 TFA	96
100*	(2R)-1-(3-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenil)-azetidin-1-il)-1-oxopropan-2-ol ²	Et	Me	Cl		TFA	99

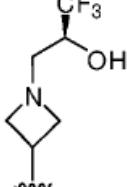
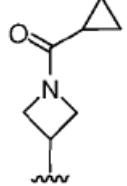
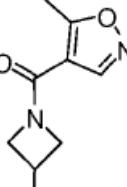
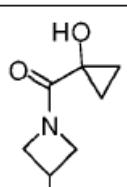
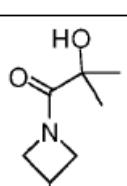
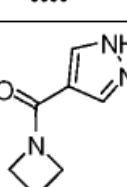
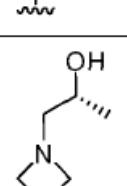
60

65

(continuación)

Ej. Nº	Nombre	R ²	R ⁴	R ⁵	R ³	Sal	Proc. ¹
5 103*	(2R)-1-(3-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil) azetidin-1-il)propan-2-ol ⁵	Me	Me	Cl			102
10 15 106*	2-(3-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil) azetidin-1-il)propanonitrilo ⁴	Me	Me	Cl			105
20 25 107*	1-(1-{5-Cloro-2-metoxi-4-metil-3-[1-(tetrahidrofuran-3-il)azetidin-3-il]fenil}etil)-3-metil-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-amina ⁴	Me	Me	Cl			1
30 35 109*	3-(3-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil) azetidin-1-il)-1,1,1-trifluoropropan-2- ol ⁴	Me	Me	Cl			102
40 45 111*	2-(3-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil) azetidin-1-il)acetamida ³	Me	Me	Cl			105
50 55 112*	1-(1-{5-Cloro-3-[1-(2,2-difluoroetil)azetidin-3-il]-2-metoxi-4-metilfenil}etil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina ³	Me	Me	Cl			105
60 65 114*	1-(1-{5-Cloro-3-[1-(2-fluoro-1-metiletil)azetidin-3-il]-2-metoxi-4-metilfenil}etil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina ⁴	Me	Me	Cl			1

(continuación)

Ej. Nº	Nombre	R ²	R ⁴	R ⁵	R ³	Sal	Proc. ¹
5 116*	(2S)-3-(3-[3-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil] azetidin-1-il)-1,1,1-trifluoropropan-2- ol ⁵	Me	Me	Cl			115
10 119*	1-(1-{5-Cloro-3-[1-(ciclopropilcarbonil)azetidin-3-il]-2-metoxi-4-metilfenil}etil)- 3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin- 4-amina ³	Me	Me	Cl		TFA	117
15 120*	1-[1-(5-Cloro-2-metoxi-4-metil-3-{1-[(5-metilisoxazol-4-il)carbonil]azetidin-3-il}fenil)etil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina ³	Me	Me	Cl		TFA	117
20 122*	1-[(3-[3-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil] azetidin-1-il)carbonil]ciclopropanol ³	Me	Me	Cl		TFA	121
25 123*	1-(3-[3-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil] azetidin-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2- ol ³	Me	Me	Cl		TFA	121
30 124*	1-(1-{5-Cloro-2-metoxi-4-metil- 3-[1-(1 H-pirazol-4-ilcarbonil) azetidin-3-il]fenil}etil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina ³	Me	Me	Cl		TFA	121
35 142*	(2R)-1-(3-[3-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenil] azetidin-1-il)propan-2-ol ⁴	Et	F	Cl			140

(continuación)

Ej. Nº	Nombre	R ²	R ⁴	R ⁵	R ³	Sal	Proc. ¹
5 143*	(2S)-1-(3-[3-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-etoxy-6-fluorofenil] azetidin-1-il)propan-2-ol ⁴	Et	F	Cl			140
10 144*	2-(3-[3-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-etoxy-6-fluorofenil] azetidin-1-il)etanol ²	Et	F	Cl			139
15 145*	1-{1-[5-Cloro-2-etoxy-4-fluoro-3-(1-metilazetidin-3-il)fenil]etil}-3- metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4- amina ²	Et	F	Cl			139
20 146*	1-{1-[5-Cloro-2-etoxy-3-(1- etilazetidin-3-il)-4-fluorofenil] etil}-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-amina ²	Et	F	Cl			139
25 147*	1-(1-{5-Cloro-3-[1-(2,2-difluoroetil) azetidin-3-il]-2-etoxy-4-fluorofenil} etil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4- amina ²	Et	F	Cl			141
30 148*	2-(3-[3-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-etoxy-6-fluorofenil] azetidin-1-il)acetamida ²	Et	F	Cl			141
35 157*	(2S)-2-(3-[3-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5- cloro-2-metoxy-6-metilfenil] azetidin-1-il)propan-1-ol ⁵	Me	Me	Cl			156

60

65

(continuación)

Ej. Nº	Nombre	R ²	R ⁴	R ⁵	R ³	Sal	Proc.1
160*	(2S)-2-(3-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil} azetidin-1-il)-N,N- dimetilpropanamida ⁵	Me	Me	Cl			159
162*	3-(3-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil} azetidin-1-il)-2-metilpropanonitrilo ⁴	Me	Me	Cl			161
168*	1-(1-(5-cloro-2-metoxi-4-metil- 3-(pirimidin-5-il)fenil)etil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina ³	Me	Me	Cl		2TF A	167
169*	1-(1-(3-(2-aminopirimidin-5-il)-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenil) etil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-amina ³	Me	Me	Cl			167
170*	5-(3-(1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil) nicotinonitrilo ³	Me	Me	Cl		2TF A	167
171*	1-(1-(3-(6-aminopiridin-3-il)-5-cloro- 2-metoxi-4-metilfenil)etil)-3- metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4- amina ³	Me	Me	Cl			167
172*	1-(1-(5-cloro-2-metoxi-4-metil- 3-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il) fenil)etil)-3-metil-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-amina ³	Me	Me	Cl			167
173*	5-(3-(1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil)-N- metilpicolinamida ³	Me	Me	Cl			167

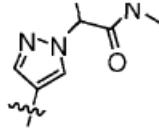
(continuación)

Ej. Nº	Nombre	R ²	R ⁴	R ⁵	R ³	Sal	Proc. ¹
5 175*	5-{3-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil}-N-(2-hidroxietil)-N-metilnicotinamida ³	Me	Me	Cl		2TF A	174
10 176*	1-[(5-{3-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil} piridin-3-il)carbonil]piperidin-4-ol ³	Me	Me	Cl		2TF A	174
15 177*	1-[(5-{3-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil} piridin-3-il)carbonil]azetidina-3-carbonitrilo ³	Me	Me	Cl		2TF A	174
20 178*	5-(3-(1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil)-N-(2-aminoetil)-N-metilnicotinamida ³	Me	Me	Cl		3TF A	174
25 180*	3-(3-(1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil)-N,N-dimetilpropanamida ³	Me	Me	Cl		TFA	179
30 185*	1-(1-(5-cloro-3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-metoxi-4-metilfenil)etil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina ³	Me	Me	Cl		2TF A	184
35 186*	1-(1-(5-cloro-3-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-2-metoxi-4-metilfenil)etil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina ³	Me	Me	Cl			184
40 187*	1-(4-(3-(1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil) piridin-2-il)azetidin-3-ol ³	Me	Me	Cl			184
45 193*	1-[5-Cloro-3-(ciclopropilmetyl)-2-metoxi-4-metilfenil]etil]-3- metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4- amina ³	Me	Me	Cl			192

(continuación)

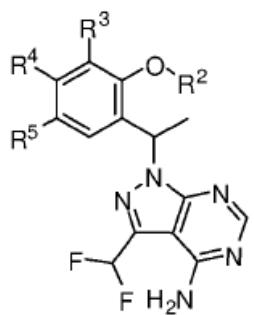
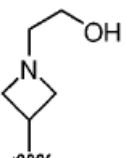
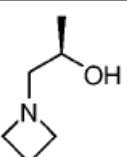
Ej. Nº	Nombre	R ²	R ⁴	R ⁵	R ³	Sal	Proc. ¹
5 196*	5-(3-(1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenil)-N,N-dimetilnicotinamida ³	Et	Me	Cl			195
10 197*	1-(1-(5-cloro-2-etoxi-4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina ³	Et	Me	Cl			195
15 198*	1-(1-(5-cloro-2-etoxi-4-metil-3-(5-(metsulfonil)piridin-3-il)fenil)etil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina ³	Et	Me	Cl			195
20 199*	5-(3-(1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenil)-N-metilpicolinamida ³	Et	Me	Cl			195
25 201*	4-(3-(1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenil)-N,N-dimetilpicolinamida ³	Et	Me	Cl			200
30 202*	4-(3-(1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenil)-N-(2-hidroxietil)-N-metilpicolinamida ³	Et	Me	Cl			200
35 204*	2-(4-(3-(1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida ³	Et	Me	Cl			203
40 205*	2-(4-(3-(1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida ³	Et	Me	Cl			203
45 206*	2-(4-(3-(1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida ³	Me	Me	Cl			203

(continuación)

Ej. Nº	Nombre	R ²	R ⁴	R ⁵	R ³	Sal	Proc. ¹
207*	2-(4-(3-(1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilpropanamida ⁴	Me	Me	Cl			203
210*	5-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-4-etoxi-2-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzonitrilo ³	Et	Me	CN			209

¹Sintetizado de acuerdo con el procedimiento experimental indicado;
²Compuesto aislado como una mezcla racémica;
³Compuesto aislado como un enantiómero individual;
⁴Compuesto aislado como una mezcla de diastereómeros;
⁵Compuesto aislado como un solo diastereómero.
*Ejemplo de referencia.

Tabla 2

							
Ej. Nº	Nombre	R ²	R ⁴	R ⁵	R ³	Sal	Proc. ¹
75*	1-{1-[5-Cloro-4-fluoro-2-metoxi-3-(1-metilazetidin-3-il)fenil]etil}-3-(difluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina ²	Me	F	Cl			73
78*	5-{1-[4-Amino-3-(difluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}-2-fluoro-3-[1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il]-4-metoxibenzonitrilo ²	Me	F	CN			77
132*	5-{1-[4-Amino-3-(difluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}-3-{1-[2R)-2-hidroxipropil]azetidin-3-il}-4-metoxi-2-metilbenzonitrilo ⁴	Me	Me	CN			131

(continuación)

Ej. Nº	Nombre	R ²	R ⁴	R ⁵	R ³	Sal	Proc. ¹
5 135*	(2R)-2-[3-(3-{1-[4-Amino-3-(difluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}-5-ciano-2-metoxi-6-metilfenil)azetidin-1-il]-N-metilpropanamida ⁴	Me	Me	CN			134
10 151*	1-{1-[5-Cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-(1-metilazetidin-3-il)fenil]etil}-3-(difluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina ²	Et	F	Cl			150
15 153*	1-[3-(3-{1-[4-Amino-3-(difluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}-5-cloro-2- etoxi-6-fluorofenil)azetidin-1-il]-2- metilpropan-2-ol ²	Et	F	Cl			140
20 154*	(2S)-1-[3-(3-{1-[4-Amino-3-(difluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}-5-cloro-2- etoxi-6-fluorofenil)azetidin-1-il]propan-2-ol ⁴	Et	F	Cl			140
25 155*	(2R)-1-[3-(3-{1-[4-Amino-3-(difluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etil}-5-cloro-2- etoxi-6-fluorofenil)azetidin-1-il]propan-2-ol ⁴	Et	F	Cl			140
30	<p>¹Sintetizado de acuerdo con el procedimiento experimental indicado; ²Compuesto aislado como una mezcla racémica; ⁴Compuesto aislado como una mezcla de diastereómeros.</p>						
35	<p>*Ejemplo de referencia.</p>						

50 **Datos analíticos**

Datos ¹H RMN (Varian Inova 500 del espectrómetro, un espectrómetro de mercurio 400, o un Varian (o Mercury) espectrómetro 300) y datos espectrales de masa CLEM (MS) para los compuestos de los Ejemplos 69, 70, 75, 78, 97, 98, 100, 102-138, 142-148, 151, 153-155, 157, 160, 162, 168-173, 175-178, 180, 185-187, 193, 196-199, 201, 202, 204-207 y 210 se proporciona a continuación en la Tabla 3.

ES 2 873 001 T3

Tabla 3

	Ex. Nº	MS [M+H]⁺	Solvente	Mhz	¹H RMN Spectra
5	69	449,1	-	-	-
	70	463,2	-	-	-
	75	441,1	-	-	-
10	78	46 2,2	-	-	-
	97	459,1	-	-	-
	98	473,2	-	-	-
	100	473,1	-	-	-
	102	445,2	-	-	-
15	103	445,3	CDCl ₃	300	δ 8,29 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,37 (q, J=7. 0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,18-3,66 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,27 a 3,2 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,53-2,21 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,93-1,60 (m, 4H), 1,12 (d, J=6,2 Hz, 3H).
	104	431,3	-	-	-
20	105	426,0	CDCl ₃	400	δ 8,28 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,3 6 (q, J=7,1 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,05-3,78 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,53-3,38 (m, 3H), 3,25 (dd, J=8,6, 6,0 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,83 (d, J=7,1 Hz, 3H).
25	106	440,2	CDCl ₃	400	δ 8,29 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,37 (q, J=6,9 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,08-3,76 (m, 3H), 3,67-3,47 (m, 4H), 3,40 (q, J=6,6 Hz, 1H), 3,20 (dd, J=8,0, 4,2 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,13 (d, J=4,1 Hz, 3H), 1,83 (dd, J=7,1, 1,1 Hz, 3H), 1,35 (dd, J=7,1, 2,1 Hz, 3H).
30	107	457,1	CDCl ₃	300	δ 8,29 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,37 (q, J=7,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,13-3,70 (m, 6H), 3,70-3,43 (m, 6H), 3,20-2,99 (m, 1H), 2,99-2,77 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,12 (d, J=1,9 Hz, 3H), 1,83 (d, J=7,1 Hz, 3H).
35	108	469,1	CDCl ₃	300	δ 8,28 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,37 (q, J=7,1 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,15 (q, J=8,2, 6,9 Hz, 2H), 4,05-3,88 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,40-3,27 (m, 1H), 3,15 (dd, J=9,3, 6,5 Hz, 1H), 2,95 (q, J=9,5 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,84 (dd, J=7,0, 3,4 Hz, 3H).
40	109	440,2	CDCl ₃	400	δ 8,28 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,37 (q, J=7,1 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,17-3,99 (m, 2H), 3,98-3,79 (m, 2H), 3,58 (d, J=5,9 Hz, 3H), 3,39-3,24 (m, 1H), 3,24 hasta 3.11 (m, 1H), 2,74 (dd, J=12,7, 7,9 Hz, 1H), 2,65 (s, 5H), 2,10 (s, 3H), 1,83 (d, J=7,1 Hz, 3H).
	110	472,2	-	-	-
	111	444,1	-	-	-

ES 2 873 001 T3

(continua)

	112	454,1	-	-	-
5	113	499,1	CDCl ₃	300	δ 8,29 (s, 1H), 7,42 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,37 (q, J=7,1 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,07 (m, 3H), 3,98-3,77 (m, 2H), 3,58 (d, J=3,6 Hz, 3H), 3,45-3,26 (m, 1H), 3,25-3. 08 (m, 1H), 2,85-2,53 (m, 5H), 2,11 (s, 3H), 1,83 (d, J=7,1 Hz, 3H).
10	114	447,2	CDCl ₃	300	δ 8,28 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,37 (q, J=7,1 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,35 (dd, J=5,2, 2,3 Hz, 1H), 4,19 (dd, J=4,9, 2,8Hz, 1H), 4,12-3,95 (m, 2H), 3. 88 (dt, J=15,5, 7,9 Hz, 1H), 3,58 (d, J=6,5 Hz, 2H), 3,28 -3,10 (m, 1H), 3,10-2,93 (m, 1H), 2,75-2,54 (m, 3H), 2,20 a 2.1 (m, 3H), 1.94-1.69 (m, 5H), 0,97 (d, J=5,7 Hz, 3H).
15	115	499,1	CDCl ₃	400	δ 8,28 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,37 (q, J=7,0 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,19-4,00 (m, 2H), 3,90 (dd, J=9,7, 5,4 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,44-3,34 (m, 1H), 3,13 (dd, J=9,8, 6,7 Hz, 1H), 2,74 (dd, J=12,8, 7,7 Hz, 1H), 2,65 (s, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,83 (d, J=7,1 Hz, 3H).
20					
25	116	454,1	DMSO- <i>d</i> ₆	400	δ 8,04 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,13 (dt, J=19,6, 6,8Hz, 1H), 3,97-3,71 (m, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,28 (s, 1H), 2,91 (dt, J=29,4, 7,6 Hz, 1H), 2,43 (m, 6H), 2,36 (dd, J=12,3, 8,0 Hz, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,63 (d, J=7,1 Hz, 3H).
30					
35	117	495,2	DMSO- <i>d</i> ₆	4 00	δ 8,13 (d, J=18,4 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,22 (q, J=7,1 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,61 (d, J=4,9 Hz, 2H), 3,33 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,71 (d, J=7,0 Hz, 3H).
40	118	459,2	-	-	-
45	119	455,1	-	-	-
50	120	496,1	-	-	-
55	121	459,2	-	-	-
	122	471,0	-	-	-
	123	473,0	-	-	-
	124	481,0	-	-	-
	125	492,1	-	-	-
	126	478,1	-	-	-

ES 2 873 001 T3

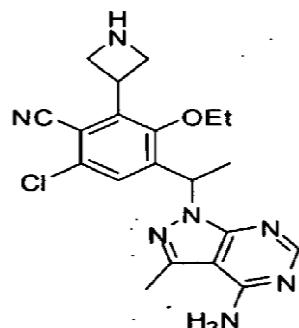
(continua)

5	127	465,2	CDCl ₃	300	δ 8,40 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,48 (q, J=7,2 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,16-3,95 (m, 2H), 3,94-3,75 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 03/18 a 03/02 (m, 1H), 3,00-2,83 (m, 1H), 2,31 a 2,18 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,84 (d, J=7,1 Hz, 4H), 0,97 (dd, J=6,2, 3,1 Hz, 6 H).
10	128	456,2	-	-	-
15	129	496,1	-	-	-
20	130	458,2	CDCl ₃	300	δ 8,39 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,49 (q, J=7,1 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,16-3,97 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,56 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,14 (dd, J=9,5, 6,9 Hz, 1H), 2,97 (dd, J=9,3, 6,4 Hz, 1H), 2,61-2,49 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,84 (d, J=7,1 Hz, 3H), 1,69 (br s, 1H), 1,48-1,34 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,3 Hz, 2H).
25	131	472,2	-	-	δ 8,39 (s, 1H), 7,63 (d, J=3,4 Hz, 1H), 6,49 (d, J=7,1 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,15-3,96 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,070 (m, 1H), 3,63 (d, J=2,0 Hz, ³ H), 3,29-2,89 (m, 2H), 2,49-2,34 (m, 1H), 2,31 (s, 4H), 1,85 (d, J=7,1 Hz, 3H), 1,25 (s, 2H), 1,12 (d, J=6,2 Hz, 3H).
30	132	472,2	-	-	-
35	133	486,2	CDCl ₃	300	δ 8,39 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,49 (q, J=6,9 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,10 (q, J=7,4 Hz, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,37-3,21 (m, 1H), 3,20 a 3,4 (m, 1H), 2,37 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,85 (d, J=7,1 Hz, 3H), 1,70 (br s, 1H), 1,15 (s, 6H).
40	134	499,1	-	-	-
45	135	499,1	CDCl ₃	400	δ 8,38 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J=6,8Hz, 1H), 6,79 (d, J=3,1 Hz, 1H), 6,54-6,38 (m, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,04-3,86 (m, 2H), 3,86-3,70 (m, 1, H), 3,64 (d, J=11,0 Hz, 3H), 3,27-2,87 (m, 2H), 2,84 (dd, J=4,9, 3,8Hz, 3H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,31 (d, J=8,1 Hz, 3H), 1,84 (dd, J=7,1, 3,8Hz, 4H), 1,17 (dd, J=6,8, 5,8Hz, 3H).
50	136	478,1	-	-	-
55	137	472,2	-	-	-
	138	456,2	CDCl ₃	400	δ 8,39 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,49 (d, J=6,2 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,63-4,38 (m, 2H), 4,37-4,03 (m, 2H), 3,74 (d, J=21,2 Hz, 3H), 2,43 (d, J=4,6 Hz, 3H), 1,91 (d, J=3,6 Hz, 4H), 1,85 (d, J=7,0 Hz, 4H).
	142	463,1	-	-	-
	143	463,2	-	-	-
	144	449,1	-	-	-
	145	419,1	DMSO-d 6	300	δ 8,10 (s, 1H), 7,44 (D1H), 7,28 (bs, 2H), 6,20 (m, 1H), 3,77 (m, 5H), 2,95 (m, 2H), 2,053 (s,3H), 2,17 (s,3H), 1,67 (d,3H), 1,30 (t,3H) ppm.
	146	433,1	DMSO-d 6	300	δ 8,10 (s, 1H), 7,44 (d1 H), 7,31 (bs, 2H), 6,21 (m, 1H), 3,80-3,63 (m, 5 H), 2,85 (m, 2H), 2,49 (s,3H), 2,33 (m, 2H), 1,67 (d,3H), 1,31 (t,3H), 0,85 (t,3H) ppm.
	147	469,1	-	-	-
	148	462,2	-	-	-

(continua)

5	151	455,1	-	-	-
10	153	513,2	-	-	-
15	154	499,1	DMSO-d 6	300	δ h 8,24 (s, 1H), 7,37 (m 2H), 6,28 (m, 1H), 4,27 (br s, 1H), 3,72 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,68 (d, 3H), 1,20 (t, 3H), 0,93 (d, 3H) ppm.
20	155	499,2	-	-	-
25	157	445,1	-	-	-
30	160	486,2	DMSO-d 6	300	δ h 8,09 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,18 (m, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,0-2,9 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,67 (d, 3H), 0,98 (d, 3H) ppm.
35	162	454,1	-	-	-
40	168	410,2	-	-	-
45	169	425,1	-	-	-
50	170	434,2	-	-	-
55	171	424,2	-	-	-
60	172	487,3	-	-	-
65	173	466,2	-	-	-
70	175	510,2	-	-	-
75	176	536,3	-	-	-
80	177	517,2	-	-	-
85	178	509,2	-	-	-
90	180	431,0	-	-	-
95	185	452,1	-	-	-
100	186	452,2	-	-	-
105	187	480,2	-	-	-
110	193	386,2	-	-	-
115	196	494,2	-	-	-
120	197	426,2	-	-	-
125	198	501,2	-	-	-
130	199	480,1	-	-	-
135	201	494,2	-	-	-
140	202	524,2	-	-	-
145	204	483,2	-	-	-
150	205	497,2	-	-	-
155	206	483,1	-	-	-
160	207	497,2	-	-	-
165	210	417,3	-	-	-

Ejemplo de Referencia 212. 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-2-azetidina-3-il-6-cloro-3-etoxi-benzonitrilo



Paso 1. 1-(5-cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-yodofenilo)etanona

El compuesto deseado se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13, paso 3 para formar un intermedio racémico, utilizando yodoetano en lugar de yodometano como material inicial con un rendimiento del 90%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 3,94 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,48 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). CLEM para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClFIO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 342,9, 344,9; Encontrado: 342,9, 344,8.

Paso 2. 4-acetilo-6-cloro-3-etoxi-2-yodobenzonitrilo

Una solución de 1-(5-cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-yodofenilo) (7,3 g, 21 mmol) en N,N -dimetilformamida (80 ml) se trató con cianuro de potasio (2,1 g, 32 mmol) y se agitó a 40°C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se vertió en solución de bicarbonato de sodio/agua saturado (1:1). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para dar un aceite pardo crudo. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo en hexanos (0%-30%) para dar el producto deseado (6,1 g, 81%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (s, 1H), 3,93 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,47 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). CLEM para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 349,9; Encontrado: 349,9.

Paso 3. 3-(3-acetilo-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenilo)azetidina-1-carboxilato

El cinc (4,60 g, 70,3 mmol) y celite secado al horno (870 mg) se añadió a un matraz y el matraz se calentó con una pistola de calor bajo alto vacío durante 5 minutos y después se volvió a llenar con nitrógeno N,N -dimetilacetamida (57 ml) se añadió, seguido por 1,2-dibromoetano (430 μL , 5,0 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante 10 min y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con clorotrimetilsilano (630 μL , 5,0 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con una solución terc-*Butilo* 3-yodoazetidina-1-carboxilato (18 g, 62 mmol) en N,N -dimetilacetamida (28 ml) gota a gota (la temperatura interna se mantuvo por debajo de 40°C con un baño de agua) y se calentó a 40°C durante 2 h. El reactivo de cinc-yodo (transferido a través de una cánula) se filtró a través de un filtro de plástico (el cual se cerró herméticamente para evitar la exposición atmosférica) directamente en un matraz limpio y seco que se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se trató con tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (720 mg, 0,79 mmol) y tri-(2-furil)fosfina (370 mg, 1,6 mmol) y se desgasificó con nitrógeno durante unos pocos minutos. La mezcla de reacción se trató con una solución de 4-acetilo-6-cloro-3-etoxi-2-yodobenzonitrilo (14 g, 41 mmol) en N,N -dimetilacetamida (130 ml) (desgasificado con nitrógeno) de forma rápida y se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (4 x 500 ml) y salmuera (1 x 500 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron hasta un aceite oscuro crudo. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo en hexanos (5%-45%) para dar el producto deseado (14 g, 88%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (s, 1H), 4,42-4,20 (m, 5H), 3,80 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,37 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). CLEM para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_4$ ([M- (t-Bu)+H] $^+$): m/z = 323,1; Encontrado: 323,0.

Paso 4. 3-[3-cloro-2-ciano-6-etoxi-5-(1-hidroxietilo)fenilo]azetidina-1-carboxilato

Una solución de (3a*S*)-1-metilo-3,3-diphenyltetrahidro-3*H*-pirollo[1,2-*c*][1,3,2] oxazaborol (9,7 g, 35 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se trató con complejo de 1,0 M de borano-THF en tetrahidrofurano (42 ml, 42 mmol) y se agitó a 20°C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a -30°C y se trató con una solución terc-*Butilo* 3-(3-acetilo-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenilo)azetidina-1-carboxilato (13 g, 35 mmol) en tetrahidrofurano (110 ml) lentamente. El matraz que contiene la cetona material inicial se enjuagó con tetrahidrofurano adicional (20 ml) y se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C durante un período de 30 min y se agitó a 0°C durante 15 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua a 0°C, se vertió en solución de bicarbonato de sodio saturado, y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron hasta un aceite oscuro crudo. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo en hexanos (0%-70%) para dar el producto deseado (10,4 g, 78%) como una espuma amarilla como una mezcla 98:2 de enantiómeros (tiempos de retención=7,73 min y 9,41 min; columna Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 mm, 5 micras de tamaño de partícula, eluyendo con 5% de etanol en hexanos a 1 ml/min). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (s, 1H), 0,515 a 0,07 (m, 1H), 4,41-4,17 (m, 5H), 3,74 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,12 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 1,49-1,37 (m, 15H). CLEM para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_4$ ([M- (t-Bu)+H] $^+$): m/z = 325,1; Encontrado: 325,1.

Paso 5. 3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-*i*l)etilo]-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenilo]azetidina-1-carboxilato

Una solución terc-*Butilo* 3-[3-cloro-2-ciano-6-etoxi-5-(1-hidroxietilo)fenilo]azetidina-1-carboxilato (98:2 mezcla de enantiómeros a partir del Paso 4) (10 g, 27 mmol) en cloruro de metileno (260 ml) a 0°C se trató con trietilamina (11 ml, 82 mmol) seguido de anhidrido metanosulfónico (7,1 g, 41 mmol) y se agitó a 0°C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio,

se filtró y se concentró para dar el mesilato bruto que se usó sin purificación adicional. Una solución del mesilato crudo intermedio en *N,N*-dimetilformamida (140 ml) se trató con carbonato de cesio (13 g, 41 mmol) y 3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-amino (4,7 g, 31 mmol) y se calentó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y
 5 salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron hasta un aceite bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna flash (100% de diclorometano a 70% de acetonitrilo que contiene 3% de metanol/30% diclorometano) para dar el producto deseado (8,7 g, 62% para 2 etapas) como una espuma amarilla como 95:5 mezcla de enantiómeros (TA=4,29 min y 6,00 min; columna Phenomenex Lux Cellulose C-1, 4,6 x 150 mm, 5 micras de tamaño de partículas, eluyendo con 15% de etanol en hexanos a 1 ml/min). este material se separó
 10 mediante HPLC quiral (columna Phenomenex Lux Cellulose C-1, 21,2 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micras, eluyendo con 15% de etanol en hexanos a 10 ml/min) para daR^{7,0} g del material del pico 1 deseado (tiempo de retención de 8,20 min). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,32 (q, J=7,1 Hz, 1H), 5,48 (br s, 2H), 4,40-4,18 (m, 5H), 4,05-3,93 (m, 1H), 3,81-3,65 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,81 (d, J=7,1 Hz, 3H), 1,48 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H). CLEM para C₂₅H₃₁CIN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 512,2; Encontrado: 512,3.

15 *Paso 6. 4-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-2-azetidina-3-il-6-cloro-3-etoxibenzonitrilo*

Una solución terc-*Butilo* 3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo] 6-ciano-2-
 20 etoxifenilo}azetidina-1-carboxilato (Pico 1 enantiómero del Paso 5) (2,2 g, 4,2 mmol) en cloruro de metileno (11 ml) se trató con ácido trifluoroacético (11 ml) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró hasta un aceite que se reconcentró en etanol (2x) para dar un residuo. Este material se disolvió en una cantidad mínima de metanol, se añadió gota a gota a una solución saturada de bicarbonato de sodio enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo varias veces con 2:1 de diclorometano/isopropanol para dar el producto deseado (1,8 g, cuantitativo) que se utilizó sin purificación adicional. Una pequeña cantidad del producto deseado se purificó por CLEM preparativa (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 60 ml/min) para dar el producto deseado. El producto se aisló en forma de un único enantiómero. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,23 (q, J=7,0 Hz, 1H), 4,37-
 25 4,26 (m, 1H), 3,91-3,61 (m, 6H), 2,54 (s, 3H), 1,71 (d, J=7,1 Hz, 3H), 1,32 (t, J=7,0 Hz, 3H). CLEM para C₂₀H₂₃CIN₇O (M+H)⁺: m/z = 412,2; Encontrado: 412,1.

30 **Ejemplo de Referencia 213. 4-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-6-cloro-3-etoxi-2-(1-metilo- azetidina-3-il)benzonitrilo**

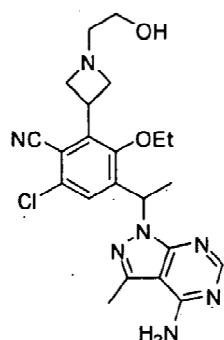


Una solución de 4-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-2-azetidina-3-il-6-benzonitrilo
 50 cloro-3-etoxi (intermedio quiral en el Ejemplo 212, Paso 6) (0,30 g, 0,73 mmol) en metanol (7,3 ml) se trató con formaldehído (37% en agua) (0,54 mL, 7,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se trató con cianoborohidruro de sodio (0,092 g, 1,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó por CLEM preparativa (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 60 mL/min) para dar el producto deseado (0,16 g, 50 %). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,27 a 6,18 (m, 1H), 4,10-3,98 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 2H), 3,83-3,74 (m, 1H), 3,72-3,64 (m, 1H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,71 (d, J=6,9 Hz, 3H), 1,32 (t, J=6,7 Hz, 3H). CLEM para C₂₁H₂₅CIN₇O (M+H)⁺: m/z = 426,2; Encontrado: 426,2.

60

65

Ejemplo de Referencia 219. 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-6-cloro-3-etoxi-2-[1-(2-hidroxietilo)azetidina-3-il]benzonitrilo



5

10

15

20

25

30

35

40

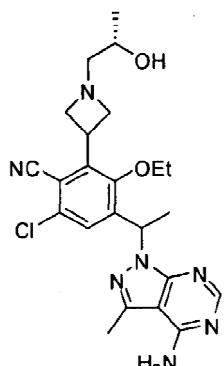
45

50

55

Una solución de 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-2-azetidina-3-il-6-cloro-3-etoxi benzonitrilo (300 mg, 0,74 mmol, intermedio quiral del Ejemplo 212) en tetrahidrofurano (14 ml) se trató con trietilamina (260 μ L, 1,8 mmol) seguido de 2-bromoetanol (63 μ L, 0,89 mmol) gota a gota y se agitó a 60°C durante 6 h. La mezcla de reacción se trató con 2-bromoetanol adicional (26 μ L, 0,37 mmol) y se agitó a 60°C durante otras 6 h. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó por CLEM preparativa (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de hidróxido de amonio, a un caudal de 60 mL/min) para dar el producto deseado (0,15 g, 44%). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,36-6,25 (m, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,19-4,7 (m, 1H), 4,04-3,94 (m, 2H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,20 a 3,8 (m, ²H), 2,62 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,79 (d, J =6,8Hz, 3H), 1,40 (t, J =6,6 Hz, 3H), CLEM para C₂₂H₂₇CIN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 456,2; Encontrado: 456,1.

Ejemplo de Referencia 220. 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-6-cloro-3-etoxi-2-{(2S)-2-hidroxipropyl}azetidina-3-il]benzonitrilo



30

35

40

45

50

55

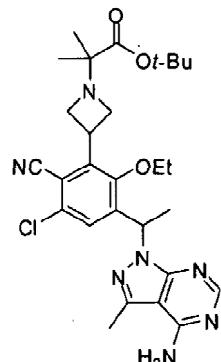
Una solución de 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-2-azetidina-3-il-6-cloro-3-etoxi benzonitrilo (50 mg, 0,12 mmol, intermedio quiral del Ejemplo 212) en etanol (1,7 ml) se trató con (S)-(-)-metiloxirano (21 μ L, 0,30 mmol) y se calentó en el microondas a 125°C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó por CLEM preparativa (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 60 mL/min) para dar el producto deseado (27 mg, 47 %). El producto se aisló en forma de un solo diastereómero. 1 H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,23 (q, J =6,9 Hz, 1H), 4,35 (d, J =4,5 Hz, 1H), 4,13-3,99 (m, 1H), 3,97-3,88 (m, 2H), 3,85-3,63 (m, 2H), 3,61-3,51 (m, 1H), 3,15-2,99 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,28 (d, J =5,9 Hz, 2H), 1,71 (d, J =7,0 Hz, 3H), 1,32 (t, J =6,9 Hz, 3H), 1,00 (d, J =6,2 Hz, 3H). CLEM para C₂₃H₂₉CIN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 470,2; Encontrado: 470,2.

Ejemplo de Referencia 236. *terc*-butilo 2-(3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-etoxifenilo 6-ciano-2-}azetidina-1-il)-2-metilpropanoato

5

10

15



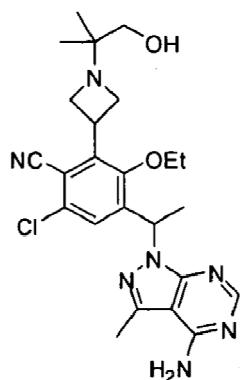
Una solución de 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-2-azetidina-3-il-6-cloro-3-etoxi benzonitrilo (0,38 g, 0,92 mmol, intermedio quiral del Ejemplo 212) en *N,N*-dimetilformamida (4. 6 ml) se trató con carbonato de potasio (0,51 g, 3,7 mmol) seguido *terc*-Butilo 2-bromo-2-metilpropanoato (0,86 ml, 4,6 mmol) y se calentó a 60°C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró hasta un aceite bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna flash usando metanol en diclorometano (0%-10%) para dar el producto deseado (0,43 g, 83%). Los productos se aislaron como un único enantiómero. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,10 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,22 (q, *J*=6,8Hz, 1H), 4,12-3,97 (m, 1H), 3,88-3,70 (m, 4H), 3,62-3,48 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,70 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,33 (t, *J*=6,9 Hz, 3H), 1,17 (s, 9H), 1,05 (s, 6H). CLEM para C₂₈H₃₇CIN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 554,3; Encontrado: 554,3.

Ejemplo de Referencia 237. 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-6-cloro-3-etoxi-2-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)azetidina-3-il]benzonitrilo

35

40

45



Paso 1 2-(3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenilo}azetidina-1-il)-2-ácido metilpropanoico bis (trifluoroacetato)

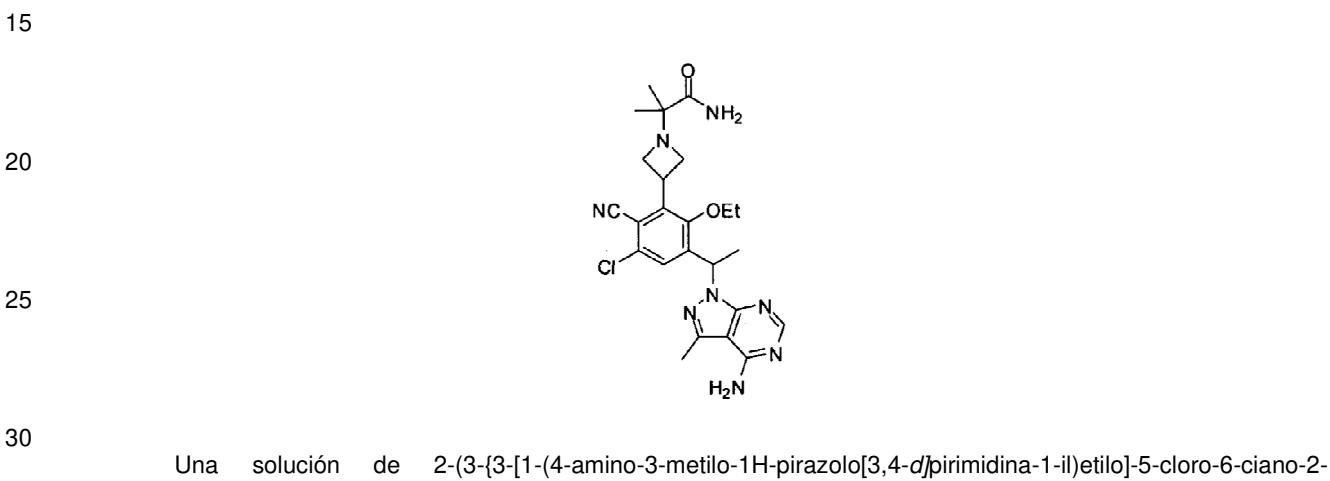
terc-Butilo 2-(3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenilo}-azetidina-1-il)-2-metilpropanoato (0,36 g, 0,65 mmol, intermedio quiral del Ejemplo 236) se disolvió en una solución premezclada de ácido trifluoroacético (3,2 ml)/agua (0,065 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y a 50°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y se reconcentró en acetonitrilo (2x) para dar el producto deseado como una goma. Esta goma se trató con una pequeña cantidad de metilo *terc*-butiléter que se agitó hasta formarse un sólido. El metilo-*terc*-butiléter se decantó y el residuo se concentró para dar el producto deseado (0,51 g, 109%) que se usó sin purificación adicional. CLEM para C₂₄H₂₉CIN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 498,2; Encontrado: 498,3.

Paso 2 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-6-cloro-3-etoxi-2-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)etilo]azetidina-3-il]benzonitrilo

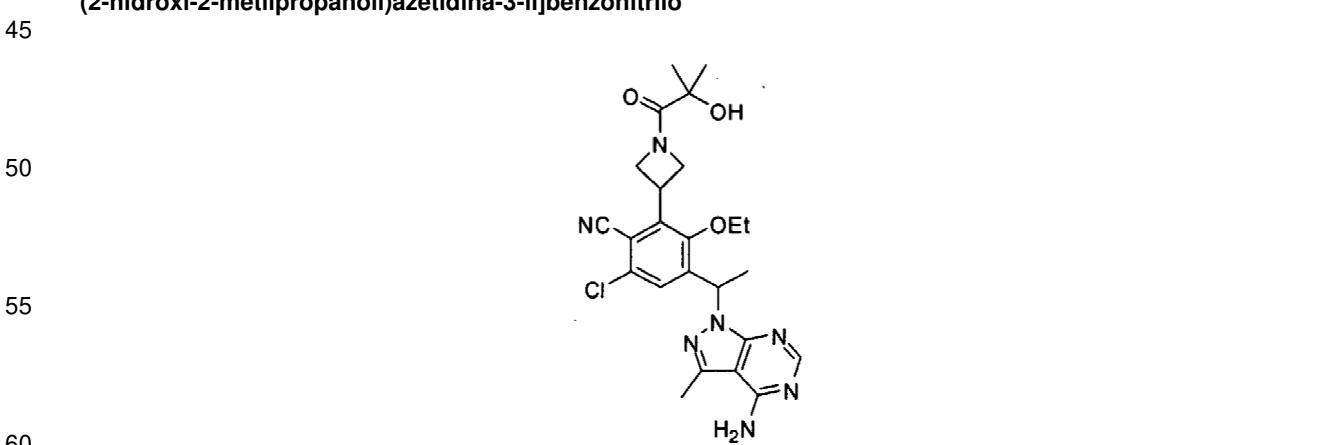
Una solución de 2-(3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenilo}azetidina-1-il)-2-bis metilpropanoico (trifluoroacetato) (0,10 g, 0,16 mmol) en tetrahidrofurano (0,9 ml) se enfrió a -25°C, se trató con 4-metilmorfolina (0,072 ml, 0,65 mmol) y cloroformiato de isobutilo (0,085 ml, 0,65 mmol),

5 y se agitó a -15°C durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de filtro desechable en un matraz de fondo redondo separado. Después, esta solución se enfrió a -20°C y una solución de tetrahidroborato de sodio (0,031 g, 0,82 mmol) en una cantidad mínima de agua se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -15°C durante 30 min, se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se concentró, 10 se diluyó con metanol y se purificó por CLEM preparativa (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado (3,5 mg, 4%). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,23 (q, J=6,7 Hz, 1H), 4,44-4,35 (m, 1H), 4,04-3,88 (m, 1H), 3,86-3,73 (m, 1H), 3,72-3,57 (m, 3H), 3,12 (d, J=4,7 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,71 (d, J=6,9 Hz, 3H), 1,31 (t, J=6,9 Hz, 3H), 0,80 (s, 6H). CLEM para C₂₄H₃₁CIN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 484,2; Encontrado: 484,2.

Ejemplo de Referencia 239. 2-(3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenilo)azetidina-1-il)-2-metilpropanamida

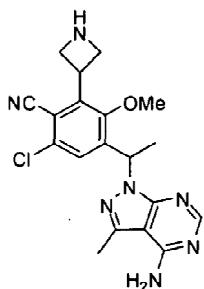


Ejemplo de Referencia 247. 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-6-cloro-3-etoxi-2-[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)azetidina-3-il]benzonitrilo



(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'* tetrametiluronio (0,048 g, 0,13 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y acetonitrilo y se purificó por CLEM preparativa (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de metanol/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 60 mL/min) para dar el producto deseado (7 mg, 14%). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,54 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 6,25 (q, *J*=7,2 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,88-4,77 (m, 1H), 4,73-4,60 (m, 1H), 4,50-4,35 (m, 1H), 4,29 a 4,9 (m, 2H), 3,85-3,73 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,37 (t, *J*=6,3 Hz, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,22 (s, 3H). CLEM para C₂₄H₂₉CIN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 498,2; Encontrado: 498,2.

Ejemplo de Referencia 261. 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-2-azetidina-3-il-6-cloro-3-metoxibenzonitrilo



Paso 1. 4-acetilo-6-cloro-2-yodo-3-metoxibenzonitrilo

Una solución de 1-(5-cloro-4-fluoro-3-yodo-2-metoxifenilo)etanona (intermedio del Ejemplo 13, Paso 3) (18 g, 54 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (200 ml) se trató con cianuro de potasio (5,2 g, 81 mmol) y se agitó a 40°C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se vertió en solución de bicarbonato de sodio saturado/agua (1:1). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para dar un aceite marrón crudo. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo en hexanos (0%-30%) para dar el producto deseado (11 g, 61%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). LC MS para C₁₀H₈Cl₁NO₂ (M+H)⁺: m/z = 335,9; Encontrado: 335,9.

Paso 2. 3-(3-acetilo-5-cloro-6-ciano-2-metoxifenilo)azetidina-1-carboxilato

Se añadió cinc (5,0 g, 77 mmol) y celita secada al horno (520 mg) a un matraz y el matraz se calentó con una pistola de calor, bajo alto vacío durante 5 minutos y después se volvió a llenar con nitrógeno. Se añadió *N,N*-dimetilacetamida (53 ml), seguida por 1,2-dibromoetano (400 μ L, 4,6 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante 15 min y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con clorotrimetilsilano (580 μ L, 4,6 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con una solución terc-butilo 3-yodoazetidina-1-carboxilato (16 g, 58 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (26 ml) gota a gota (la temperatura interna se mantuvo por debajo de 40°C con un baño de agua) y se calentó a 40°C durante 2 h. El reactivo de cinc-yodo (transferido través de una cánula) se filtró a través de un filtro de plástico (el cual se cerró herméticamente para evitar la exposición atmosférica) directamente en un matraz limpio y seco que se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se trató con tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (670 mg, 0,73 mmol) y tri-(2-furil)fosfina (340 mg, 1,5 mmol) y se desgasificó con nitrógeno durante unos pocos minutos. La mezcla de reacción se trató con una solución de 4-acetilo-6-cloro-2-yodo-3-metoxibenzonitrilo (13 g, 39 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (120 ml) (desgasificado con nitrógeno) de forma rápida y se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (4 x 500 ml) y salmuera (1 x 500 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron hasta un aceite oscuro crudo. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo en hexanos (5%-40%) para dar el producto deseado (12 g, 85%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 (s, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H), 4,28 a 4,11 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

Paso 3. 3-[3-chloro-2-ciano-5-(1-hidroxietilo)-6-metoxifenilo]azetidina-1-carboxilato

Una solución de (3a*S*)-1-metilo-3,3-difeniltetrahidro-3*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3,2] oxazaborol (4,3 g, 16 mmol) en tetrahidrofurano (46 ml) se trató con complejo de 1,0 M de borano-THF en tetrahidrofurano (19 ml, 19 mmol) y se agitó a 20°C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a -30°C y se trató con una solución terc-Butilo 3-(3-acetilo-5-cloro-6-ciano-2-metoxifenilo)azetidina-1-carboxilato (5,7 g, 16 mmol) en tetrahidrofurano (49 ml) lentamente. El matraz que contiene la cetona material inicial se enjuagó con tetrahidrofurano adicional (9 ml) y se añadió a la mezcla de reacción. La temperatura de la reacción era de -20°C después de la compleción de la adición.

La mezcla de reacción se calentó a -5°C durante un período de 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua a 0°C, se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio , y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron hasta un aceite oscuro crudo. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna flash usando acetato de etilo en hexanos (0%-100%) para dar el producto deseado (5,5 g, 97%) como una espuma de color beige como una mezcla 97:3 de enantiómeros (tiempos de retención=12,19 min y 13,18 min; columna Lux Cellulose Phenomenex C-2, 4,6 x 150 mm, 5 micras de tamaño de partículas, eluyendo con 8% de etanol en hexanos a 1 ml/min). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,62 (s, 1H), 5,48 (d, J=4,6 Hz, 1H), 5,00-4,90 (m, 1H), 4,43-4,31 (m, 1H), 4,30-4,10 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,29 (d, J=6,4 Hz, 3H), CLEM para C₁₄H₁₆CIN₂O₄ ([M- (t-Bu)+H]⁺: m/z = 311,1; Encontrado: 311,1.

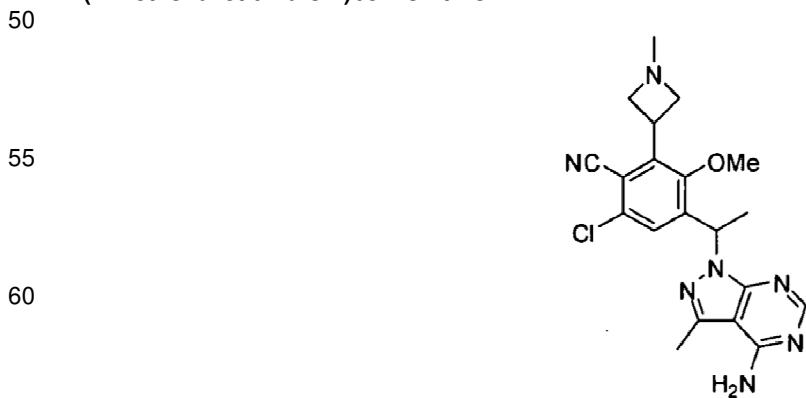
Paso 4. 3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-ciano-2-metoxifenilo]azetidina-1-carboxilato

Una solución terc-*Butilo* 3-[3-cloro-2-ciano-5-(1-hidroxietilo)-6-metoxifenilo]azetidina-1-carboxilato (8,6 g, 23 mmol) (97:3 mezcla de enantiómeros del Paso 3) en cloruro de metileno (220 ml) a 0°C se trató con trietilamina (8,2 ml, 59 mmol) seguido de anhídrido metanosulfónico (6,1 g, 35 mmol) y se agitó a 0°C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el mesilato bruto que se usó sin purificación adicional. Una solución del mesilato crudo intermedio en *N,N*-dimetilformamida (82 ml) se enfrió a 0°C, se trató con hidruro de sodio (1,2 g, 30 mmol) (60% en aceite mineral), y se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se trató con una solución terc-*Butilo* 3-(3-cloro-2-ciano-6-metoxi-5-{1-[(metilsulfonilo)Oxi]etilo}fenilo)azetidina-1-carboxilato (11 g, 24 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (170 ml) gota a gota durante un período de 10 min y se agitó a 0°C durante 30 min y se calentó a 50°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (4 x 150 ml) y salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron hasta un aceite bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna flash (2% metadona nol/98% de diclorometano a 7% de metanol/93% diclorometano [diclorometano contenía 0,5% de trietilamina]) para dar el producto deseado (9,1 g, 77% para 2 pasos) como una mezcla 9:1 de enantiómeros. este material se separó mediante HPLC quiral (tiempos de retención=5,81 min y 8,94 min; columna Chiracel AD-H, 20 x 250 mm, 5 tamaño de partícula micras, eluyendo con 10% de etanol en hexanos a 18 ml/min, 10 mg/inj) para dar 6,9 g del material del pico 1 deseado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,25 (q, J=7,0 Hz, 1H), 4,45-4,33 (m, 1H), 4,27-4,13 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, J=7,1 Hz, 3H), 1,37 (s, 9H). CLEM para C₂₀H₂₁CIN₇O₃ ([M- (t-Bu)+H]⁺: m/z = 442,1; Encontrado: 442,1.

Paso 5. 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-2-azetidina-3-il-6-cloro-3-metoxibenzonitrilo

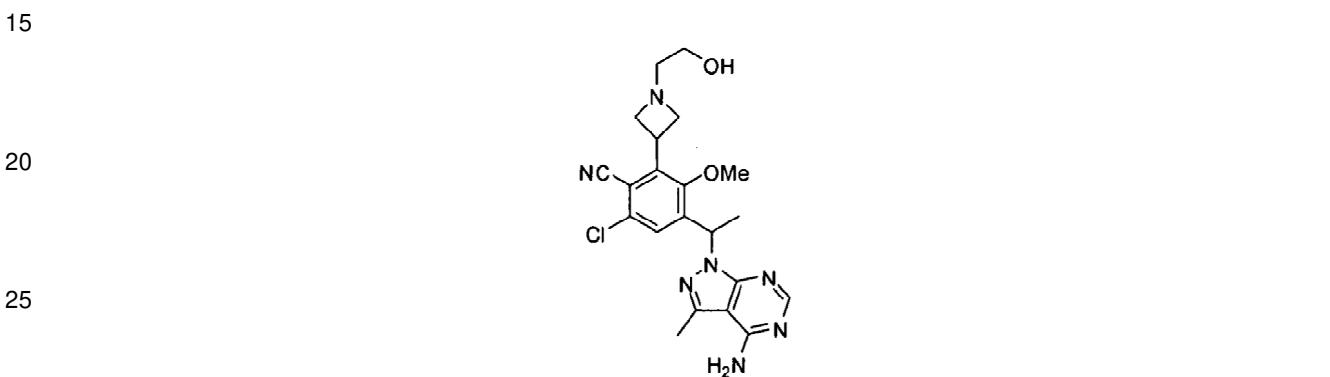
Una solución terc-*Butilo* 3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-ciano-2-metoxifenilo]azetidina-1-carboxilato (1,7 g, 3,3 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) se trató con ácido trifluoroacético (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo que se diluyó con metanol (50 ml) y solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml). Esta solución acuosa se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con una mezcla 5:1 de diclorometano/isopropanol (5 X 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar el producto deseado (1,4 g, 97%). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,24 (q, J=6,9 Hz, 1H), 4,40-4,26 (m, 1H), 3,90-3,68 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,72 (d, J=7,1 Hz, 3H). CLEM para C₁₉H₂₁CIN₇O ([M+H]⁺: m/z = 398,1; Encontrado: 398,1.

Ejemplo de Referencia 262. 4-[1-(4-Amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-6-cloro-3-metoxi-2-(1-metilo- azetidina-3-il)benzonitrilo



Una solución de 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-2-azetidina-3-il-6-cloro-3-metoxibenzonitrilo (intermedio quiral del Ejemplo 261) (50 mg, 0,13 mmol) en metanol (3 ml) se trató con cianoborohidruro de sodio (20 mg, 0,31 mmol) seguido de formaldehído (37% en agua) (37 µL, 0,50 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (170 µL, 2,9 mmol), se diluyó con metanol y se purificó por CLEM preparativa (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 60 mL/min) para dar el producto deseado (30 mg, 58%). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (br s, 2H), 6,23 (q, *J*=7,0 Hz, 1H), 4,10-3,96 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,05-2,94 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,72 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). CLEM para C₂₀H₂₃CIN₇O (M+H)⁺: m/z = 412,2; Encontrado: 412,1.

Ejemplo de Referencia 268. 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-6-cloro-2-[1-(2-hidroxietilo)azetidina-3-il]-3-metoxibenzonitrilo



30 Una solución de 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-2-azetidina-3-il-6-cloro-3-metoxibenzonitrilo (intermedio quiral del Ejemplo 261) (400 mg, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (14 ml) se trató con trietilamina (350 µL, 2,5 mmol) y 2-bromoetanol (85 µL, 1,2 mmol) y se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con metanol y se purificó por CLEM preparativa (columna C18 XBridge, eluyendo un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 60 mL/min) para dar el producto deseado (0,14 g, 31%). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,24 (q, *J*=6,9 Hz, 1H), 4,41 (t, *J*=5,4 Hz, 1H), 4,12-4,03 (m, 1H), 3,97-3,88 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,9-3,1 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,41 (t, *J*=5,9 Hz, 2H), 1,72 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). CLEM para C₂₁H₂₅CIN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 442,2; Encontrado: 442,2.

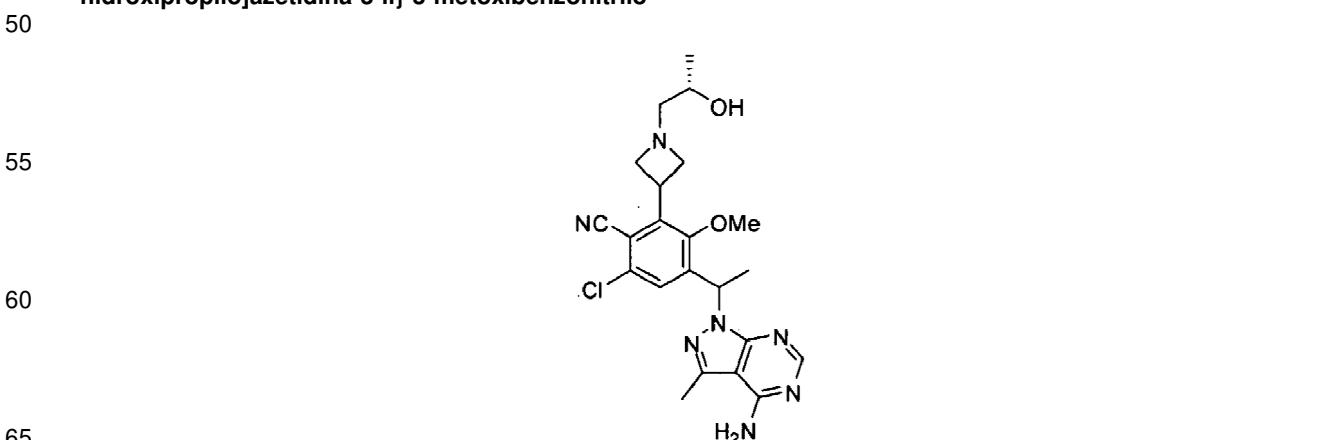
35

40

45

Los compuestos de los Ejemplos 268 y 269 se sintetizaron del mismo intermedio quiral en el Ejemplo 261. De acuerdo con la determinación de la estructura cristalina en el Ejemplo 269, la estereoquímica en el carbono en la posición 1 del grupo etano-1,1-diilo es S. Debido a que el compuesto del Ejemplo 268 se sintetizó del mismo intermedio quiral como en el Ejemplo 269, una persona con experiencia ordinaria en la técnica esperaría que el carbono en la posición 1 del grupo etan-1,1-diilo del Ejemplo 268 también esté en la configuración S. En consecuencia, se cree que el compuesto del Ejemplo 268 es (S)-4-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo)-6-cloro-21-(2-hidroxietilo)azetidina-3-il)-3-metoxibenzonitrilo.

Ejemplo de Referencia 269. 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-6-cloro-2-{1-[(2S)-2-hidroxipropilo]azetidina-3-il}-3-metoxibenzonitrilo



Una solución de 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-2-azetidina-3-il-6-cloro-3-metoxibenzonitrilo(intermedio quiral del Ejemplo 261) (2,5 g, 6,3 mmol) en etanol (130 ml) se trató con (*S*)(-)-metiloxirano (1,1 ml, 16 mmol) y se calentó en el microondas a 120°C durante 25 min. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna flash usando metanol en diclorometano (0%-10%; metanol contenía 0,5% de trietilamina) y por CLEM preparativa (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene hidróxido de amonio 0,1%, a un caudal de 60 mL/min) para dar el producto deseado (0,76 g, 26%). El producto se aisló en forma de un solo diastereómero. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,23 (q, J=7,0 Hz, ¹H), 4,35 (br s, 1H), 4,14-3,99 (m, 1H), 3,98-3,87 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,13-2,99 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,28 (d, J=5,9 Hz, 2H), 1,75-1,69 (m, 3H), 1,00 (d, J=6,2 Hz, 3H). CLEM para C₂₂H₂₇CIN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 456,2; Encontrado: 456,2.

Determinación de la estructura de cristal para el compuesto del Ejemplo 269

15 C₂₂, H26, N7, O2, Cl1+H₂O

DATOS DE CRISTAL: C₂₂ H₂₈ Cl F₀ N₇ O₃, de ACN/agua, incoloro, aguja, ~0,500 x 0,070 x 0,050 mm, monoclínico, C2, a=25,941 (7) Å, b=4,9767 (13) Å, c=17,787 (5) Å, beta=101,967 (4)°, Vol=2246,3 (10) Å³, Z=4, T=100.°C, peso de la fórmula=473,96, densidad=1,401g/MC³, μ(Mo)=0,21 mm⁻¹

RECOGIDA DE DATOS: sistema Bruker Smart APEX-II CCD, radiación MoKalpha, tubo de enfoque estándar, 20 potencia de ánodo=50 kV x 42 mA, distancia de cristal a base=5,0 MC, 512 x 512 píxeles/marco, el centro del haz=(256.13, 253.14), total marcos=704, la oscilación/marco=0,50°, la exposición/marco=120,1 seg/marco, la integración SAINT, hkl min/max=(-27, 34, -6, 6, -23, 11), la entrada de datos a shelx=7,578, datos únicos=5,186, intervalo de dos theta=3,20 a 56,74°, integridad a dos theta=56,74 99,70%, R (int-XL)=0,0331, la corrección aplicada SADABS.

25 SOLUCIÓN Y REFINAMIENTO: Estructura resuelta utilizando XS(Shelxtl), refinados utilizando paquete de software Shelxtl, el refinamiento de matriz completa de mínimos cuadrados en F², la dispersión de los factores Int. Tab. Vol C Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4, el nº de datos=5186, el nº de sistemas de retención=2, el nº de parámetros=313, relación de datos/parámetros=16,57, ajuste en F²= 1,02, índices R[I> 4sigma (I)] R1=0,0524, wR2 =0,1033, índices 30 R (todos los datos) R1=0,0826, WR2 =0,1162, pico máximo y la diferencia del agujero=0,294 y -0,221 e/Å³, parámetro de Flack refinado=0,05 (8), todos los átomos de hidrógeno, excepto el NH₂ y hidrógenos de agua han sido idealizados mediante un modelo de conducción.

35 RESULTADOS: La unidad asimétrica contiene una molécula y una molécula de agua, como se muestra en la figura 1 con elipsoides térmicos extraídos al nivel de probabilidad del 50%. La estructura predicha es confirmada. La configuración absoluta se determina en función de la configuración S conocido en C21. La disposición en C7 se determina que es S. El parámetro de Flack también confirma la configuración correcta. En base a la estructura cristalina, se cree que el compuesto del Ejemplo 269 es 4-((S)-1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)acetato)-6-cloro-2-(1-((S)-2-hidroxipropilo)azetidina-3-il)-3-metoxibenzonitrilo. La estructura cristalina se muestra en 40 la FIG. 1.

ES 2 873 001 T3

Tabla A1. Coordenadas atómicas (x 10⁴) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes (Å² x10³. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor Uij ortogonalizado.

		x	y	z	U(eq)
5		Cl(1)	8035(1)	8995(2)	305(1)
		N(1)	8519(1)	3904(5)	3463(1)
		O(1)	9561(1)	9043(9)	2906(1)
10		C(12)	9008(1)	8170(6)	1221(2)
		C(10)	9211(1)	5217(6)	2312(2)
		O(2)	11255(1)	1950(5)	2364(1)
		N(4)	9120(1)	628(5)	4287(2)
15		N(7)	10708(1)	7154(5)	1712(1)
		N(2)	8158(1)	5932(5)	3540(1)
		C(9)	8688(1)	9321(6)	2173(2)
		N(3)	9131(1)	1229(5)	5640(2)
20		C(1)	8205(1)	5793(6)	4289(2)
		C(13)	8494(1)	7215(6)	1069(2)
		C(21)	11447(1)	3787(7)	1869(2)
		C(7)	8514(1)	2255(6)	2701(2)
		C(14)	8337(1)	5294(6)	1539(2)
25		C(16)	9152(1)	10282(7)	751(2)
		C(11)	9384(1)	7106(6)	1839(2)
		C(20)	10994(1)	5251(7)	1322(2)
		C(6)	7877(1)	7848(6)	4579(2)
		C(4)	9278(1)	68(7)	5045(2)
30		C(17)	9952(1)	8008(6)	1945(2)
		N(5)	8627(1)	4376(6)	6088(2)
		C(18)	10398(1)	6006(7)	2253(2)
		C(19)	10208(1)	8201(7)	1229(2)
		N(6)	9263(1)	12004(6)	392(2)
35		C(2)	8582(1)	4004(5)	4710(2)
		C(15)	9743(1)	5706(7)	3568(2)
		C(8)	7972(1)	1060(6)	2388(2)
		C(3)	8776(1)	3257(7)	5486(2)
		C(5)	8770(1)	2522(6)	4155(2)
40		C(22)	11791(1)	2363(8)	1403(2)
		O(3)	8003(1)	8621(5)	6617(1)
					40(1)

Tabla A2. longitudes de enlace [Å] y ángulos [deg]

45		Cl(1)-C(13)	1.731(3)
		N(1)-C(5)	1.340(4)
		N(1)-N(2)	1.403(3)
50		N(1)-C(7)	1.468(4)
		O(1)-C(10)	1.372(3)
		O(1)-C(15)	1.437(4)
		C(12)-C(13)	1.390(4)
		C(12)-C(11)	1.408(4)
55		C(12)-C(16)	1.438(4)
		C(10)-C(9)	1.400(4)
		C(10)-C(11)	1.403(4)
		O(2)-C(21)	1.434(4)

60

65

ES 2 873 001 T3

(continua)

5	N(4)-C(5)	1.333(4)
	N(4)-C(4)	1.345(4)
	N(7)-C(20)	1.463(4)
	N(7)-C(18)	1.491(4)
	N(7)-C(19)	1.494(4)
10	N(2)-C(1)	1.325(4)
	C(9)-C(14)	1.382(4)
	C(9)-C(7)	1.524(4)
	N(3)-C(4)	1.329(4)
15	N(3)-C(3)	1.355(4)
	C(1)-C(2)	1.417(4)
	C(1)-C(6)	1.485(4)
	C(13)-C(14)	1.385(4)
	C(21)-C(22)	1.509(4)
20	C(21)-C(20)	1.540(4)
	C(7)-C(8)	1.522(4)
	C(16)-N(6)	1.143(4)
	C(11)-C(17)	1.513(4)
25	C(17)-C(18)	1.538(4)
	C(17)-C(19)	1.558(4)
	N(5)-C(3)	1.334(4)
	C(2)-C(5)	1.398(4)
	C(2)-C(3)	1.417(4)
30		
	C(5)-N(1)-N(2)	110.6(2)
	C(5)-N(1)-C(7)	129.0(3)
	N(2)-N(1)-C(7)	119.5(2)
35	C(10)-O(1)-C(15)	116.0(2)
	C(13)-C(12)-C(11)	120.4(3)
	C(13)-C(12)-C(16)	119.3(2)
	C(11)-C(12)-C(16)	120.3(2)
40	O(1)-C(10)-C(9)	117.6(2)
	O(1)-C(10)-C(11)	120.5(2)
	C(9)-C(10)-C(11)	121.7(3)
	C(5)-N(4)-C(4)	111.0(3)
	C(20)-N(7)-C(18)	116.9(2)
45	C(20)-N(7)-C(19)	114.6(2)
	C(18)-N(7)-C(19)	89.10(19)
	C(1)-N(2)-N(1)	105.8(2)
	C(14)-C(9)-C(10)	118.9(3)
50	C(14)-C(9)-C(7)	120.7(2)
	C(10)-C(9)-C(7)	120.4(2)
	C(4)-N(3)-C(3)	117.2(3)
	N(2)-C(1)-C(2)	110.8(3)
	N(2)-C(1)-C(6)	119.8(3)
55	C(2)-C(1)-C(6)	129.4(3)
	C(14)-C(13)-C(12)	120.5(3)
	C(14)-C(13)-Cl(1)	119.3(2)
	C(12)-C(13)-Cl(1)	120.2(2)
60	O(2)-C(21)-C(22)	111.0(3)
	O(2)-C(21)-C(20)	111.8(2)

(continua)

5	C(22)-C(21)-C(20)	110.1(3)
	N(1)-C(7)-C(8)	108.7(2)
	N(1)-C(7)-C(9)	111.1(2)
	C(8)-C(7)-C(9)	114.1(2)
10	C(9)-C(14)-C(13)	120.6(3)
	N(6)-C(16)-C(12)	178.3(3)
	C(10)-C(11)-C(12)	117.7(2)
	C(10)-C(11)-C(17)	123.0(3)
	C(12)-C(11)-C(17)	119.3(2)
15	N(7)-C(20)-C(21)	113.9(2)
	N(3)-C(4)-N(4)	130.3(3)
	C(11)-C(17)-C(18)	119.6(3)
	C(11)-C(17)-C(19)	118.7(2)
20	C(18)-C(17)-C(19)	85.1(2)
	N(7)-C(18)-C(17)	89.4(2)
	N(7)-C(19)-C(17)	88.5(2)
	C(5)-C(2)-C(3)	116.4(2)
25	C(5)-C(2)-C(1)	105.1(2)
	C(3)-C(2)-C(1)	138.3(3)
	N(5)-C(3)-N(3)	116.5(3)
	N(5)-C(3)-C(2)	124.7(3)
	N(3)-C(3)-C(2)	118.8(3)
30	N(4)-C(5)-N(1)	126.1(3)
	N(4)-C(5)-C(2)	126.3(3)
	N(1)-C(5)-C(2)	107.6(2)

Tabla A3. Los parámetros de desplazamiento anisotrópicos ($A^2 \times 10^3$). El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^{*} b^{*} U_{12}]$

		U11	U22	U33	U23	U13	U12
40	C(1)	28(1)	47(1)	29(1)	14(1)	0(1)	2(1)
	N(1)	29(1)	25(1)	24(1)	4(1)	8(1)	2(1)
	C(12)	24(1)	17(1)	22(1)	2(1)	3(1)	1(1)
	C(10)	22(1)	18(1)	19(1)	0(1)	6(1)	8(1)
	O(2)	32(1)	29(1)	27(1)	-3(1)	8(1)	-4(1)
45	N(4)	30(1)	23(1)	36(2)	6(1)	9(1)	4(1)
	N(7)	22(1)	26(1)	27(1)	-3(1)	7(1)	-1(1)
	N(2)	26(1)	20(1)	29(1)	2(1)	11(1)	1(1)
	C(9)	23(1)	18(1)	21(1)	-1(1)	10(1)	6(1)
50	N(3)	31(1)	31(1)	28(2)	4(1)	2(1)	3(1)
	C(1)	26(2)	21(2)	28(2)	1(1)	9(1)	-3(1)
	C(13)	25(1)	25(2)	17(1)	6(1)	6(1)	8(1)
	C(21)	23(1)	29(2)	32(2)	-2(2)	11(1)	-2(1)
55	C(7)	25(1)	18(1)	22(2)	0(1)	8(1)	4(1)
	C(14)	23(1)	23(2)	25(2)	1(1)	8(1)	1(1)
	C(16)	26(2)	31(2)	25(2)	4(1)	5(1)	2(1)
	C(11)	22(1)	19(1)	21(1)	-4(1)	7(1)	-2(1)
60	C(20)	26(2)	30(2)	27(2)	-5(1)	9(1)	-7(1)
	C(6)	30(2)	18(2)	39(2)	-2(1)	10(1)	-1(1)
	C(4)	26(2)	30(2)	37(2)	5(2)	3(2)	6(1)

ES 2 873 001 T3

(continua)

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
5	C(17)	22(1)	22(2)	25(2)	-3(1)	3(1)
	N(5)	36(2)	32(2)	23(2)	0(1)	7(1)
	C(18)	26(2)	33(2)	26(2)	1(1)	10(1)
10	C(19)	27(1)	28(2)	25(2)	6(1)	5(1)
	N(6)	42(2)	36(2)	39(2)	14(1)	8(1)
	C(2)	18(1)	15(1)	25(2)	3(1)	3(1)
	C(15)	30(2)	35(2)	22(2)	-8(1)	2(1)
15	C(8)	31(2)	20(1)	29(2)	3(1)	11(1)
	C(3)	27(1)	26(2)	26(2)	3(1)	5(1)
	C(5)	27(2)	21(2)	26(2)	4(1)	5(1)
	C(22)	37(2)	43(2)	48(2)	-7(2)	17(2)
	O(3)	31(1)	37(1)	52(2)	-4(1)	5(1)

Tabla A4. Coordenadas de hidrógeno (x 10⁴) y parámetros de desplazamiento isotrópico (Å²x10³)

		x	y	z	U(eq)
25	H(21A)	11662	5142	2184	33
	H(7A)	8769	778	2769	25
	H(14A)	7993	4654	1427	28
30	H(20A)	11136	6209	936	32
	H(20B)	10747	3924	1059	32
	H(6A)	7658	8739	4146	43
	H(6B)	8102	9141	4882	43
35	H(6C)	7660	6994	4880	43
	H(4A)	9529	-1277	5173	38
	H(17A)	10005	9684	2240	28
	H(18A)	10560	6271	2791	33
40	H(18B)	10299	4141	2151	33
	H(19A)	10051	7013	811	32
	H(19B)	10235	10021	1045	32
	H(15A)	9984	4705	3948	45
45	H(15B)	9448	6265	3778	45
	H(15C)	9918	7259	3420	45
	H(8A)	7888	-221	2748	39
	H(8B)	7971	182	1907	39
50	H(8C)	7713	2467	2310	39
	H(22C)	12072	1453	1746	62
	H(22D)	11937	3652	1104	62
	H(22A)	11584	1079	1067	62
55	H(5)	8394(11)	5640(60)	6006(16)	11(7)
	H(5')	8756(12)	3720(80)	6590(20)	43(10)
	H(2'')	11091(16)	700(100)	2100(30)	66(15)
	H(3)	8231(15)	9740(80)	6910(20)	80(17)
	H(3')	7658(11)	9010(80)	6510(20)	52(12)

Tabla A5. ángulos de torsión [grados]

C(15)-O(1)-C(10)-C(9)	-109.6(3)
C(15)-O(1)-C(10)-C(11)	74.8(3)

ES 2 873 001 T3

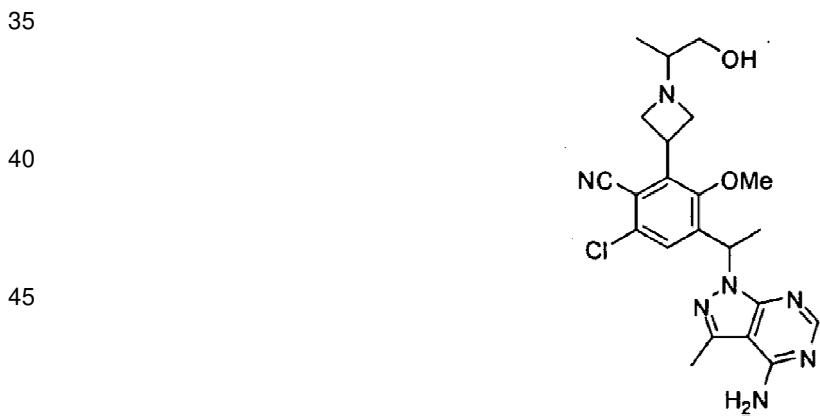
(continua)

5	C(5)-N(1)-N(2)-C(1)	1.3(3)
	C(7)-N(1)-N(2)-C(1)	171.4(2)
	O(1)-C(10)-C(9)-C(14)	-174.4(2)
	C(11)-C(10)-C(9)-C(14)	1.1(4)
10	O(1)-C(10)-C(9)-C(7)	4.1(4)
	C(11)-C(10)-C(9)-C(7)	179.6(2)
	N(1)-N(2)-C(1)-C(2)	-1.2(3)
	N(1)-N(2)-C(1)-C(6)	179.4(2)
15	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	3.0(4)
	C(16)-C(12)-C(13)-C(14)	-176.2(3)
	C(11)-C(12)-C(13)-Cl(1)	-179.0(2)
	C(16)-C(12)-C(13)-Cl(1)	1.7(4)
20	C(5)-N(1)-C(7)-C(8)	109.1(3)
	N(2)-N(1)-C(7)-C(8)	-58.9(3)
	C(5)-N(1)-C(7)-C(9)	-124.6(3)
	N(2)-N(1)-C(7)-C(9)	67.4(3)
	C(14)-C(9)-C(7)-N(1)	-112.9(3)
25	C(10)-C(9)-C(7)-N(1)	68.6(3)
	C(14)-C(9)-C(7)-C(8)	10.9(4)
	C(10)-C(9)-C(7)-C(8)	-168.1(3)
	C(10)-C(9)-C(19)-C(13)	-2.9(4)
30	C(7)-C(9)-C(14)-C(13)	178.6(3)
	C(12)-C(13)-C(14)-C(9)	0.8(4)
	Cl(1)-C(13)-C(14)-C(9)	-177.1(2)
	C(13)-C(12)-C(16)-N(6)	98(12)
	C(11)-C(12)-C(16)-N(6)	-82(12)
35	O(1)-C(10)-C(11)-C(12)	178.0(3)
	C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	2.6(4)
	O(1)-C(10)-C(11)-C(17)	-1.4(4)
	C(9)-C(10)-C(11)-C(17)	-176.8(3)
40	C(13)-C(12)-C(11)-C(10)	-4.6(4)
	C(16)-C(12)-C(11)-C(10)	174.6(3)
	C(13)-C(12)-C(11)-C(17)	174.7(3)
	C(16)-C(12)-C(11)-C(17)	-6.0(4)
45	C(18)-N(7)-C(20)-C(21)	-66.6(3)
	C(19)-N(7)-C(20)-C(21)	-168.9(2)
	O(2)-C(21)-C(20)-N(7)	68.8(3)
	C(22)-C(21)-C(20)-N(7)	-167.3(3)
	C(3)-N(3)-C(4)-N(4)	-1.9(5)
50	C(5)-N(4)-C(4)-N(3)	1.5(5)
	C(10)-C(11)-C(17)-C(18)	33.6(4)
	C(12)-C(11)-C(17)-C(18)	-145.8(3)
	C(10)-C(11)-C(17)-C(19)	135.1(3)
55	C(12)-C(11)-C(17)-C(19)	-44.3(4)
	C(20)-N(7)-C(18)-C(17)	-138.9(2)
	C(19)-N(7)-C(18)-C(17)	-21.5(2)
	C(11)-C(17)-C(18)-N(7)	141.1(2)
60	C(19)-C(17)-C(18)-N(7)	20.7(2)
	C(20)-N(7)-C(19)-C(17)	140.7(2)
	C(18)-N(7)-C(19)-C(17)	21.3(2)
	C(11)-C(17)-C(19)-N(7)	-141.9(3)

(continua)

5	C(18)-C(17)-C(19)-N(7)	-20.7(2)
	N(2)-C(1)-C(2)-C(5)	0.6(3)
	C(6)-C(1)-C(2)-C(5)	179.9(3)
	N(2)-C(1)-C(2)-C(3)	-173.9(3)
10	C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	5.4(6)
	C(4)-N(3)-C(3)-N(5)	179.0(3)
	C(4)-N(3)-C(3)-C(2)	0.4(4)
	C(5)-C(2)-C(3)-N(5)	-177.4(3)
15	C(1)-C(2)-C(3)-N(5)	-3.3(5)
	C(5)-C(2)-C(3)-N(3)	1.2(4)
	C(1)-C(2)-C(3)-N(3)	175.3(3)
	C(4)-N(4)-C(5)-N(1)	-177.0(3)
20	C(4)-N(4)-C(5)-C(2)	0.4(4)
	N(2)-N(1)-C(5)-N(4)	176.9(3)
	C(7)-N(1)-C(5)-N(4)	8.0(5)
	N(2)-N(1)-C(5)-C(2)	-1.0(3)
25	C(7)-N(1)-C(5)-C(2)	-169.9(3)
	C(3)-C(2)-C(5)-N(4)	-1.7(4)
	C(1)-C(2)-C(5)-N(4)	-177.6(3)
	C(3)-C(2)-C(5)-N(1)	176.2(2)
	C(1)-C(2)-C(5)-N(1)	0.2(3)

30 Ejemplos de Referencia 272 y 273. Los diastereoisómeros de 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-6-cloro-2-[1-(2-hidroxi-1-metiletilo)azetidina-3-il]-3-metoxibenzonitrilo



Una solución de 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-2-azetidina-3-il-6-cloro-3-metoxibenzonitrilo (40 mg, 0,10 mmol) en metanol (2 ml) se trató con cianoborohidruro de sodio (16 mg, 0,25 mmol) seguido de acetol (28 μ L, 0,40 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (100 μ L, 1,8 mmol), se diluyó con metanol y se purificó por CLEM preparativa (columna C18 x Bridge, eluyendo con un gradiente de acetonitriloagua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 60 mL/min) para dar los productos deseados como una mezcla de diastereoisómeros. Esta mezcla de diastereoisómeros se separó por HPLC quiral (TA=3,70 min y 6,58 min; columna Phenomenex Lux Cellulose C-4, 21,2 x 250 mm, 5 micras de tamaño de partícula, eluyendo con 20% de etanol en hexanos a 18 ml/min, 5 mg/inj) para dar el pico deseado 1 isómero (compuesto 272) (19 mg, 41%) y el pico 2 de isómeros (compuesto 273) (23 mg, 50%) pico 1: 1 H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,24 (q, J =6,9 Hz, 1H), 4,43 (t, J =5,2 Hz, 1H), 4,07-3,82 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,31-3,24 (m, 1H), 3,17-3,06 (m, 2H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,72 (d, J =7,1 Hz, 3H), 0,81 (d, J =6,3 Hz, 3H). CLEM para C₂₂H₂₇CIN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 456,2; Encontrado: 456,2. Pico 2: 1 H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,24 (q, J =7,0 Hz, 1H), 4,43 (t, J =5,5 Hz, 1H), 4,06-3,91 (m, 2H), 3,89-3,79 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,30 a 3,24 (m, 1H), 3,15-

3,00 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,21 a 2,10 (m, 1H), 1,72 (d, $J=7,1$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J=6,2$ Hz, 3H). CLEM para $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 456,2; Encontrado: 456,2.

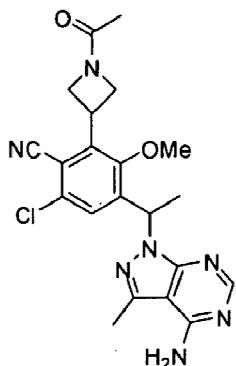
Ejemplo de Referencia 281. 2-(1-Acetiloazetidina-3-il)-4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-6-cloro-3-metoxibenzonitrilo

5

10

15

20



Una solución de 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-2-azetidina-3-il-6-cloro-3-metoxibenzonitrilo (intermedio quiral del Ejemplo 261) (60 mg, 0,15 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a 0°C se trató con trietilamina (53 μ L, 0,38 mmol) seguido de cloruro de acetilo (13 μ L, 0,18 mmol) y se agitó a 20°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó por CLEM preparativa (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 60 mL/min) para dar el producto deseado (39 mg, 59 %). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. 1 H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,52 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,36 (br s, 2H), 6,26 (q, $J=7,0$ Hz, 1H), 4,57-4,36 (m, 3H), 4,30-4,21 (m, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 3,71 (d, $J=3,1$ Hz, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,78-1,71 (m, 6H). CLEM para $C_{21}H_{23}ClN_7O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 440,2; Encontrado: 440,1.

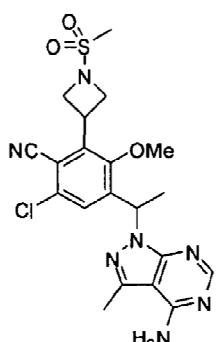
Ejemplo de Referencia 285. 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-6-cloro-3-metoxi-2-[1-(sulfonilo metilo)azetidina-3-il]benzonitrilo

35

40

45

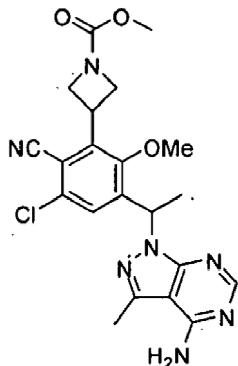
50



Una solución de 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-2-azetidina-3-il-6-cloro-3-metoxibenzonitrilo (intermedio quiral del Ejemplo 261) (40 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (1 ml) se trató con trietilamina (35 μ L, 0,25 mmol), se enfrió a 0°C, se trató con cloruro de metanosulfonilo (9,3 μ L, 0,12 mmol) y se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó por CLEM preparativa (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 60 mL/min) para dar el producto deseado (20 mg, 42 %). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. 1 H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,25 (q, $J=7,0$ Hz, 1H), 4,54-4,40 (m, 1H), 4,27-4,12 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,74 (d, $J=7,1$ Hz, 3H). CLEM para $C_{20}H_{23}ClN_7O_3S$ ($M+H$) $^+$: m/z = 476,1; Encontrado: 476,1.

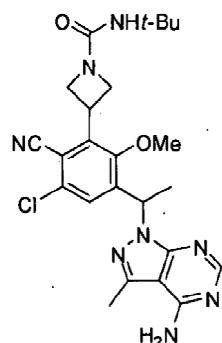
65

Ejemplo de Referencia 289. 3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-ciano-2-metoxifenilo}azetidina-1-carboxilato



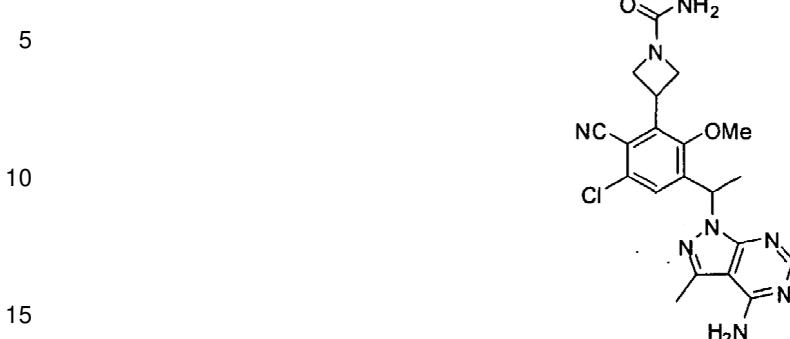
Una solución de 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-2-azetidina-3-il-6-cloro-3-metoxibenzonitrilo (intermedio quiral del Ejemplo 261) (20 mg, 0,05 mmol) en diclorometano (1 ml) se trató con trietilamina (20 μ L, 0,14 mmol) seguido de cloroformiato de metilo (4,7 μ L, 0,06 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó por CLEM preparativa (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 60 mL/min) para dar el producto deseado (12 mg, 52 %). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. 1 H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,25 (q, J =7,0 Hz, 1H), 4,53-4,38 (m, 1H), 4,36-4,17 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, J =7,1 Hz, 3H). CLEM para $C_{21}H_{23}ClN_7O_3$ ($M+H$) $^+$: m/z = 456,2; Encontrado: 456,1.

Ejemplo de Referencia 292. 3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-ciano-2-fenilo metoxi)-N-(terc-Butilo)azetidina-1-carboxamida



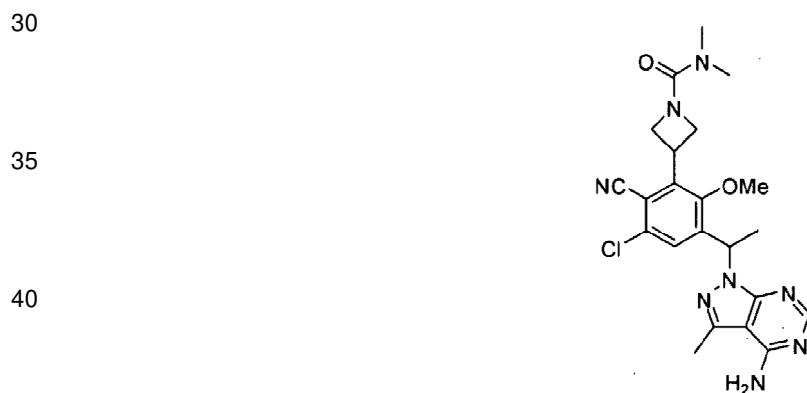
Una solución de 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-2-azetidina-3-il-6-cloro-3-metoxibenzonitrilo (intermedio quiral del Ejemplo 261) (20 mg, 0,05 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se trató con trietilamina (20 μ L, 0,14 mmol) seguido de 2-isocianato-2 metilo-propano (7,2 μ L, 0,063 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó por CLEM preparativa (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 60 mL/min) para dar el producto deseado (16 mg, 64 %). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. CLEM para $C_{24}H_{30}ClN_8O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 497,2; Encontrado: 497,2.

Ejemplo de Referencia 293. 3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-ciano-2-fenilo metoxi]azetidina-1-carboxamida



Una solución de 3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-ciano-2-metoxifenilo]-N-(terc-Butilo)azetidina-1-carboxamida (intermedio quiral del Ejemplo 292) (16 mg, 0,032 mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) se calentó en el microondas a 120°C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó por CLEM preparativa (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,1% de hidróxido de amonio, a un caudal de 60 mL/min) para dar el producto deseado (7 mg, 50%). El producto se aisló en forma de un único enantiómero. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,28 (q, $J=6,9$ Hz, 1H), 5,70 (br s, 1H), 4,62-4,49 (m, 1H), 4,34-4,20 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,78-3,49 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). CLEM para C₂₀H₂₂ClN₈O₂ (M+H)⁺: m/z = 441,2; Encontrado: 441,1.

Ejemplo de Referencia 296. 3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-ciano-2-metoxifenilo]-N,N-dimetilazetidina-1-carboxamida

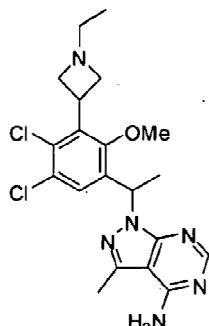


Una solución de 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-2-azetidina-3-il-6-cloro-3-metoxibenzonitrilo (intermedio quiral del Ejemplo 261) (40 mg, 0,10 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se trató con trietilamina (40 µL, 0,29 mmol) seguido de *p*-nitrofenilo (23 µL, 0,13 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó por CLEM preparativa (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 60 mL/min) para dar el producto deseado que se utilizó inmediatamente. Una solución del intermedio de carbamato de *p*-nitrofenilo en tetrahidrofurano (1 ml) se trató con trietilamina (15 µL, 0,11 mmol) seguido de una solución de 1,0 M de dimetilamina en tetrahidrofurano (150 µL, 0,15 mmol) y se calentó en un tubo sellado a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con metanol y se purificó por CLEM preparativa (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 60 mL/min) para dar el producto deseado (13 mg, 28%). El producto se aisló como un solo enantiómero. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (br s, 2H), 6,25 (q, $J=7,0$ Hz, 1H), 4,44-4,23 (m, 3H), 4,22-4,10 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,76 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, $J=7,1$ Hz, 3H). CLEM para C₂₂H₂₆ClN₈O₂ (M+H)⁺: m/z = 469,2; Encontrado: 469,1.

60

65

Ejemplo de Referencia 298. 1-[1-[4,5-dicloro-3-(1-etiloazetidina-3-il)-2-metoxifenilo]etilo]-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina



5

10

15

Paso 1. 1-(4,5-dicloro-2-hidroxifenilo)etanona

Una solución de 3,4-diclorofenol [AK Scientific] (30 g, 18 mmol) en cloruro de acetilo (19 ml, 270 mmol) se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C, se trató con tricloruro de aluminio (37 g, 280 mmol) en porciones, y se calentó a 180°C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C y la solución se endureció en un bloque sólido que no era fácil de romperse. Este material se enfrió a 0°C y se inactivó lentamente con 1M HCl en porciones. El bloque sólido de material se rompió lentamente con suficiente HCl y esta mezcla heterogénea se agitó a 20°C durante la noche para asegurar la uniformidad. El sólido se filtró, se lavó con cantidades copiosas de agua, y se secó a vacío para dar el producto deseado (38 g, cuantitativo) como un sólido de color tostado.

Paso 2. 1-(4,5-dicloro-2-hidroxi-3-yodofenilo)etanona

Una solución de 1-(4,5-dicloro-2-hidroxifenilo)etanona (12 g, 59 mmol) en ácido acético (70 ml) se trató con N-yodosuccinimida (16 g, 71 mmol) y se agitó a 90°C durante 18H. La mezcla de reacción se trató con adicional N-yodosuccinimida (8 g, 36 mmol) y se agitó a 90°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo, y se inactivó con bicarbonato de sodio saturado hasta detenerse el burbujeo. La capa orgánica se separó y la acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar un sólido marrón. Este material se recristalizó a partir de metanol para dar el producto deseado (9,0 g, 46%) como un sólido de color tostado. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 13,36 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 2,65 (s, 3H). CLEM para $\text{C}_8\text{H}_6\text{Cl}_2\text{IO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 330,9, 332,9; Encontrado: 330,8, 332,9.

Paso 3. *terc-Butilo* 1-(4,5-dicloro-3-yodo-2-metoxifenilo)etanona

Una solución de 1-(4,5-dicloro-2-hidroxi-3-yodofenilo)etanona (16 g, 47 mmol) y carbonato de potasio (17 g, 120 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) se trató con yoduro de metilo (6,4 ml, 100 mmol) y se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron para dar un sólido crudo. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo en hexanos (5%-30%) para dar el producto deseado (14 g, 84%) como un sólido de color naranja. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,60 (s, 3H). CLEM para $\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_2\text{IO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 344,9, 346,9; Encontrado: 344,8, 346,9.

Paso 4. *terc-Butilo* 3-(3-acetilo-5,6-dicloro-2-metoxifenilo)azetidina-1-carboxilato

Cinc (4,5 g, 69 mmol) se suspendió con 1,2-dibromoetano (420 μL , 4,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (54 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante 10 min y después se enfrió a temperatura ambiente. Clorotrimetilsilano (620 μL , 4,9 mmol) se añadió gota a gota y la agitación se continuó durante 1 h. Una solución *terc-Butilo* 3-yodoazetidina-1-carboxilato (17 g, 61 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) y la mezcla se calentó a 40°C durante 1 h antes de una mezcla de 1-(4,5-dicloro-3-yodo-2-metoxifenilo)etanona (14 g, 41 mmol), tris(dibencildenacetona)dipaladio(0) (710 mg, 0,77 mmol) y tri-(2-furilo)fosfina (360 mg, 1,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (120 ml) se añadió rápidamente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró hasta un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo en hexanos (0%-25%) para dar el producto deseado (12 g, 77 %). CLEM para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: m/z = 396,1; Encontrado: 396,0.

Paso 5. *terc-Butilo* 3-[2,3-dicloro-5-(1-hidroxietilo)-6-metoxifenilo]azetidina-1-carboxilato

Una solución *terc-Butilo* 3-(3-acetilo-5,6-dicloro-2-metoxifenilo)azetidina-1-carboxilato (9,6 g, 26 mmol) en

metanol (240 ml) a 0°C se trató con tetrahidroborato de sodio (1,9 g, 51 mmol) en porciones durante 5 min y se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (7,3 ml, 130 mmol) a 0°C y se trató con solución saturada de bicarbonato sódico (~50 ml). La mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del metanol (a ~60 µL), se vertió en solución saturada de bicarbonato sódico (150 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró para dar el producto deseado (9,6 g, cuantitativo) que se usó sin purificación adicional. CLEM para $C_{13}H_{16}Cl_2NO_4$ ($[M-(t\text{-Bu})+H]+H$)⁺: m/z = 320,0; Encontrado: 320,0.

Paso 6. terc-Butilo 3-[2, 3-dicloro-5-(1-cloroetilo)-6-metoxifenilo]azetidina-1-carboxilato

N,N-dimetilformamida (0,92 ml, 12 mmol) se añadió a cloruro cianúrico sólido (2,2 g, 12 mmol) a temperatura ambiente (DMF es absorbido por el sólido). La mezcla se dejó en reposo durante 10 min, se trató con cloruro de metileno (60 ml), y se agitó durante unos pocos minutos para romper el sólido. La mezcla de reacción se trató con una solución terc-*Butilo* 3-[2,3-dicloro-5-(1-hidroxietilo)-6-metoxifenilo]azetidina-1-carboxilato (3,0 g, 8,0 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) y se agitó a 35-40°C durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con adicional N,N-dimetilformamida (1 ml) y se agitó a 35-40°C durante 4 h. La reacción requiere otro tratamiento de N,N-dimetilformamida (1 ml) con agitación a 35-40°C durante la noche para proceder a la terminación. La mezcla de reacción se diluyó con agua y diclorometano La fase orgánica se separó y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró hasta un residuo bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo en hexanos (5%-40%) para dar el producto deseado (2,8 g, 90%). CLEM para $C_{13}H_{15}Cl_3NO_3$ ($[M-(t\text{-Bu})+H]+H$)⁺: m/z = 338,0, 340,0; Encontrado: 337,9, 339,9.

Paso 7. 3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-1-il)etilo]-5,6-dicloro-2-metoxifenilo}azetidina-1-carboxilato

Una solución terc-*Butilo* 3-[2,3-dicloro-5-(1-cloroetilo)-6-metoxifenilo]azetidina-1-carboxilato (1,0 g, 2,5 mmol) y 3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-amina (0,43 g, 2,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (23 ml) se trató con carbonato de cesio (1,2 g, 3,8 mmol) y yoduro de potasio (42 mg, 0,25 mmol) y se calentó a 100°C durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y agua (75 ml). La capa acuosa se separó y se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución de bicarbonato de sodio saturado, y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron hasta un residuo bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna flash usando metanol en diclorometano (0%-10%) para dar el producto deseado (0,97 g, 75%). CLEM para $C_{23}H_{29}Cl_2N_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 507,2, 509,2; Encontrado: 507,0, 509,0.

*Paso 8. 1-[1-(3-Azetidina-3-il-4,5-dicloro-2-metoxifenilo)etilo]-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-amina*

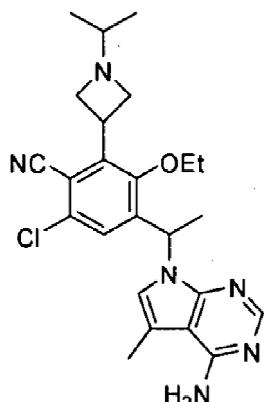
Una solución terc-*Butilo* 3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridina-1-il)etilo]-5, 6-dicloro-2-metoxifenilo]azetidina-1-carboxilato (0,97 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se trató con ácido trifluoroacético (10 ml) y se agitó a 20°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con metanol (~20 ml) y se trató con solución de bicarbonato de sodio saturado (hasta pH ~8). La mezcla de reacción se concentró para eliminar el metanol. El aceite que se suspendió en la capa acuosa se extrajo en una mezcla 5:1 de diclorometano/isopropanol, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para dar el producto deseado (0,77 g, 99%) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. CLEM para $C_{18}H_{21}Cl_2N_6O$ ($M+H$)⁺: m/z = 407,1, 409,1; Encontrado: 407,0, 409,0.

*Paso 9. 1-[1-[4,5-dicloro-3-(1-etylazetidina-3-il)-2-metoxifenilo]etilo]-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-amina*

Una solución de 1-[1-(3-azetidina-3-il-4,5-dicloro-2-metoxifenilo)etilo]-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-amina (40 mg, 0,098 mmol) en metanol (2,6 ml) se trató con cianoborohidruro de sodio (15 mg, 0,25 mmol), seguido de acetaldehído (22 µL, 0,39 mmol) y se agitó a 20°C durante 20 min. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (130 µL, 2,3 mmol), se diluyó con metanol y se purificó por CLEM preparativa (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 60 mL/min) para dar el producto deseado como una mezcla de enantiómeros. Esta mezcla racémica se separó mediante quiral HPLC (TA=18,6 min y 22,0 min; columna Phenomenex Lux Cellulose C-4, 21,2 x 250 mm, 5 tamaño de partícula micras, eluyendo con 5% de etanol en hexanos a 18 ml/min, 2,5 mg/inj) para dar el deseado isómero pico 1 (11 mg, 26%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (br s, 2H), 6,21 (q, J=6,9 Hz, 1H), 3,98-3,77 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,79-2,72 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,35-2,22 (m, 2H), 1,70 (d, J=7,1 Hz, 3H), 0,86 (t, J=7,1 Hz, 3H). CLEM para $C_{20}H_{25}Cl_2N_6O$ ($M+H$)⁺: m/z = 435,1; Encontrado: 435,0.

Ejemplo de Referencia 307. 4-[1-(4-amino-5-metilo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-il)etilo]-6-cloro-3-etoxi-2-(1-isopropylazetidin-3-il)benzonitrilo

5



10

15

20

Paso 1. *terc-Butilo 3-[3-[1-(4-amino-5-metilo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-il)etilo]-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenilo]azetidina-1-carboxilato*

El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 212, paso 5 (intermedio quiral), utilizando 5-metilo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-amino [ACES Pharma] en lugar de 3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amino como material inicial con un rendimiento del 18%. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,13 (s, 1H), 6,93 (br s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,17 (q, $J=7,1$ Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,40-4,27 (m, 4H), 4,27-4,18 (m, 1H), 4,03-3,92 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,74 (d, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,40 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). CLEM para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClN}_6\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 511,2; Encontrado: 511,2.

30

Paso 2 4-[1-(4-amino-5-metilo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-il)etilo]-2-azetidina-3-il-6-cloro-3-etoxibenzonitrilo

El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 212, paso 6, utilizando *terc-Butilo 3-[3-[1-(4-amino-5-metilo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-il)etilo]-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenilo]azetidina-1-carboxilato* en lugar de *terc-butilo 3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenilo]azetidina-1-carboxilato* como material inicial con un rendimiento del 99%. CLEM para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 411,2; Encontrado: 411,1.

Paso 3. 4-[1-(4-amino-5-metilo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-il)etilo]-6-cloro-3-etoxi-2-(1-isopropylazetidina-3-il)benzonitrilo

El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 213 usando 4-[1-(4-amino-5-metilo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-il)etilo]-2-azetidina-3-il-6-cloro-3-etoxibenzonitrilo en lugar de 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-2-azetidina-3-il-6-cloro-3-etoxibenzonitrilo y acetona en lugar de formaldehído como materiales iniciales en un rendimiento del 65%. El producto se aisló en forma de un único enantiómero. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,95 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 6,58 (s, 2H), 6,11 (q, $J=7,1$ Hz, 1H), 4,04-3,67 (m, 5H), 3,04-2,92 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,27 a 2,12 (m, 1H), 1,69 (d, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,30 (t, $J=6,9$ Hz, 3H), 0,85 (dd, $J=6,1, 1,8$ Hz, 6H). CLEM para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 453,2; Encontrado: 453,3.

50 Compuestos sintetizados

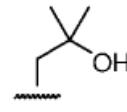
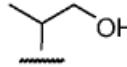
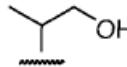
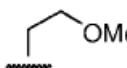
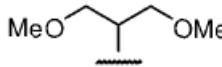
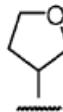
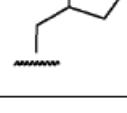
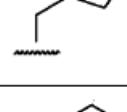
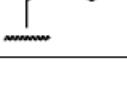
Los procedimientos experimentales para los ejemplos de compuestos 214 a 218, 221 a 235, 238, 240-246, 248-260, 263-267, 270, 271, 274-280, 282-284, 286-288, 290, 291, 294, 295, 297, 299-306, 308, y 309 se resumen en las Tablas 4 y 5.

55

Tabla 4

Ej. Nº	Nombre	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Sal	Proc. ¹
214*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3- etoxi-2-(1-etilazetidin-3-il) benzonitrilo ³	Et	CN	Cl		-	213
215*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3- etoxi-2-(1-isopropilazetidin-3-il) benzonitrilo ³	Et	CN	Cl		-	213
216*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3- etoxi-2-(1-isobutilazetidin-3-il) benzonitrilo ³	Et	CN	Cl		-	213
217*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro- 2-[1-(ciclopropilmetil)azetidin-3-il]-3- etoxibenzonitrilo ³	Et	CN	Cl		-	213
218*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro- 2-(1-ciclobutilazetidin-3-il)-3- etoxibenzonitrilo ³	Et	CN	Cl		-	213
221*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3- etoxi-2-{1-[(2 <i>R</i>)-2-hidroxipropil] azetidin-3-il}benzonitrilo ⁵	Et	CN	Cl		-	220

(continuación)

Ej. Nº	Nombre	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Sal	Proc. ¹
5 222*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3- etoxi-2-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil) azetidin-3-il]benzonitrilo ³	Et	CN	Cl		-	220
10 223*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3- etoxi-2-[1-(2-hidroxi-1-metiletil) azetidin-3-il]benzonitrilo (del pico 1) ⁵	Et	CN	Cl		-	272/27 3
15 224*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3- etoxi-2-[1-(2-hidroxi-1-metiletil) azetidin-3-il]benzonitrilo (del pico 2) ⁵	Et	CN	Cl		-	272/27 3
20 225*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3- etoxi-2-[1-(2-metoxietil)azetidin-3-il]benzonitrilo ³	Et	CN	Cl		-	213
25 226*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3- etoxi-2-{1-[2-metoxi-1-(metoximetil)etil]azetidin-3-il} benzonitrilo ³	Et	CN	Cl		-	213
30 227*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3- etoxi-2-[1-(tetrahidrofuran-3-il) azetidin-3-il]benzonitrilo (del pico 1) ⁵	Et	CN	Cl		-	272/27 3
35 * 228*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3- etoxi-2-[1-(tetrahidrofuran-3-il) azetidin-3-il]benzonitrilo (del pico 2) ⁵	Et	CN	Cl		-	272/27 3
40 229*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3- etoxi-2-[1-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il) azetidin-3-il]benzonitrilo ³	Et	CN	Cl		-	213
45 230*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3- etoxi-2-[1-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)azetidin-3-il]benzonitrilo (del pico 1) ⁵	Et	CN	Cl		-	272/27 3
50 231*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3- etoxi-2-[1-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)azetidin-3-il]benzonitrilo (del pico 2) ⁵	Et	CN	Cl		-	272/27 3
55 232*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3- etoxi-2-[1-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetil)azetidin-3-il]benzonitrilo ³	Et	CN	Cl		-	213

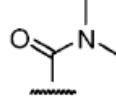
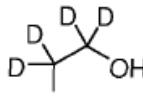
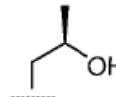
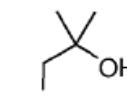
(continuación)

Ej. Nº	Nombre	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Sal	Proc.1
5 233*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3- etoxi-2-[1-(2,2,2-trifluoroethyl) azetidin-3-il]benzonitrilo ³	Et	CN	Cl		-	219
10 234*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3- etoxi-2-[1-(3,3,3-trifluoropropyl) azetidin-3-il]benzonitrilo ³	Et	CN	Cl		-	213
15 235*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-2-[1-(cianometil)azetidin-3-il]-3- etoxibenzonitrilo ³	Et	CN	Cl		-	219
20 238*	Etil 2-(3-[1-(4-amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenil) azetidin-1-il)-2-metilpropanoate ³	Et	CN	Cl		-	236
25 240*	2-(3-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-5- cloro-6-ciano-2-etoxifenil) azetidin-1-il)- <i>N,N</i> ,2-dimetilpropanamida ³	Et	CN	Cl		-	239
30 241*	2-(3-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-5- cloro-6-ciano-2-etoxifenil) azetidin-1-il)- <i>N,N</i> ,2-trimetilpropanamida ³	Et	CN	Cl		-	239
35 242*	2-(1-Acetylazetidin-3-il)-4-[1-(4-amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3- etoxibenzonitrilo ³	Et	CN	Cl		-	281
40 243*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3- etoxi-2-(1-propionilazetidin-3-il) benzonitrilo ³	Et	CN	Cl		TFA	281
45 244*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3- etoxi-2-(1-isobutirilazetidin-3-il) benzonitrilo ³	Et	CN	Cl		-	281
50 245*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-2-[1-(2,2-dimetilpropanoil)azetidin-3-il]-3- etoxibenzonitrilo ³	Et	CN	Cl		-	281
55 246*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-2-[1-(ciclopropilcarbonil)azetidin-3-il]-3- etoxibenzonitrilo ³	Et	CN	Cl		-	281

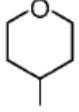
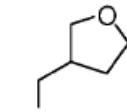
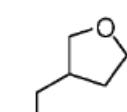
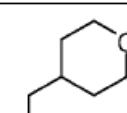
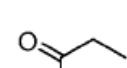
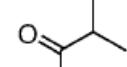
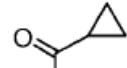
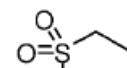
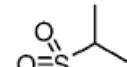
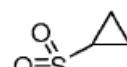
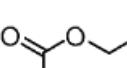
(continuación)

Ej. Nº	Nombre	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Sal	Proc. ¹
5 248*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3-etoxi-2-[1-(metilsulfonil)azetidin-3-il]benzonitrilo ³	Et	CN	Cl		-	285
10 249*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3-etoxi-2-[1-(etilsulfonil)azetidin-3-il]benzonitrilo ³	Et	CN	Cl		-	285
15 250*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3-etoxi-2-[1-(isopropilsulfonil)azetidin-3-il]benzonitrilo ³	Et	CN	Cl		-	285
20 251*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-2-[1-(ciclopropilsulfonil)azetidin-3-il]-3-etoxibenzonitrilo ³	Et	CN	Cl		TFA	285
25 252*	Metil 3-(3-[1-(4-amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenil)azetidina-1-carboxilato ³	Et	CN	Cl		-	289
30 253*	Etil 3-{3-[1-(4-amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenil}azetidina-1-carboxilato ³	Et	CN	Cl		-	289
35 254*	Isopropil 3-{3-[1-(4-amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenil}azetidina-1-carboxilato ³	Et	CN	Cl		-	289
40 255*	3-{3-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenil}- <i>N</i> -(tert-butil)azetidina-1-carboxamida ³	Et	CN	Cl		-	292
45 256*	3-{3-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenil}azetidina-1-carboxamida ³	Et	CN	Cl		TFA	293
50 257*	3-{3-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenil}- <i>N</i> -metilazetidina-1-carboxamida ³	Et	CN	Cl		-	292
55 258*	3-{3-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenil}- <i>N</i> -ethylazetidina-1-carboxamida ³	Et	CN	Cl		-	292

(continuación)

Ej. Nº	Nombre	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Sal	Proc. ¹
5 259*	3-[3-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-6-ciano-2-etoxyfenil]-N,N-dimetilazetidina-1-carboxamida ³	Et	CN	Cl		-	296
10 260*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3-etoxy-2-[1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il]benzonitrilo-d4 ³	Et	CN	Cl		-	219
15 263*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-2-(1-etylazetidin-3-il)-3-metoxibenzonitrilo ³	Me	CN	Cl		-	262
20 264*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-2-(1-isopropylazetidin-3-il)-3-metoxibenzonitrilo ³	Me	CN	Cl		-	262
25 265*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-2-(1-isobutylazetidin-3-il)-3-metoxibenzonitrilo ³	Me	CN	Cl		-	262
30 266*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-2-[1-(ciclopropilmetil)azetidin-3-il]-3-metoxibenzonitrilo ³	Me	CN	Cl		-	262
35 267*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-2-(1-ciclobutylazetidin-3-il)-3-metoxibenzonitrilo ³	Me	CN	Cl		-	262
40 270*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-2-{1-[(2R)-2-hidroxipropil]azetidin-3-il}-3-metoxibenzonitrilo ⁵	Me	CN	Cl		-	269
45 271*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-2-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)azetidin-3-il]-3-metoxibenzonitrilo ³	Me	CN	Cl		-	269
50 274*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3-metoxi-2-(1-oxatan-3-ilazetidin-3-il)benzonitrilo ³	Me	CN	Cl		-	262
55 275*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3-metoxi-2-[1-(tetrahidrofuran-3-il)azetidin-3-il]benzonitrilo (del pico 1) ⁵	Me	CN	Cl		-	272/27 3
60 * 276*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3-metoxi-2-[1-(tetrahidrofuran-3-il)azetidin-3-il]benzonitrilo (del pico 2) ⁵	Me	CN	Cl		-	272/27 3

(continuación)

Ej. Nº	Nombre	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Sal	Proc.1
5 277*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3- metoxi-2-[1-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4- il)azetidin-3-il]benzonitrilo ³	Me	CN	Cl		-	262
10 278*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3- metoxi-2-[1-(tetrahidrofuran-3- ilmetil)azetidin-3-il]benzonitrilo (del pico 1) ⁵	Me	CN	Cl		-	272/27 3
15 279*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3- metoxi-2-[1-(tetrahidrofuran-3- ilmetil)azetidin-3-il]benzonitrilo (del pico 2) ⁵	Me	CN	Cl		-	272/27 3
20 280*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3- metoxi-2-[1-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4- ilmetil)azetidin-3-il]benzonitrilo ³	Me	CN	Cl		-	262
25 282*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3- metoxi-2-(1-propionilazetidin-3-il) benzonitrilo ³	Me	CN	Cl		-	281
30 283*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro- 2-(1-isobutirilazetidin-3-il)-3- metoxibenzonitrilo ³	Me	CN	Cl		-	281
35 284*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro- 2-[1-(ciclopropilcarbonil)azetidin-3-il]- 3-metoxibenzonitrilo ³	Me	CN	Cl		-	281
40 286*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro- 2-[1-(etilsulfonil)azetidin-3-il]-3- metoxibenzonitrilo ³	Me	CN	Cl		-	285
45 287*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro- 2-[1-(isopropilsulfonil)azetidin-3-il]-3- metoxibenzonitrilo ³	Me	CN	Cl		-	285
50 288*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro- 2-[1-(ciclopropilsulfonil)azetidin-3-il]- 3-metoxibenzonitrilo ³	Me	CN	Cl		-	285
55 290*	Etil 3-[1-(4-amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]- 5-cloro-6-ciano-2-metoxifenil azetidina-1-carboxilato ³	Me	CN	Cl		-	289

(continuación)

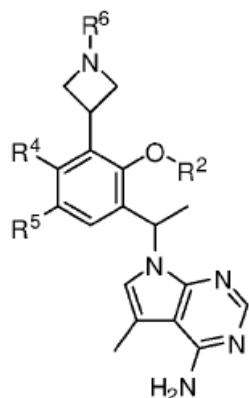
Ej. Nº	Nombre	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Sal	Proc. ¹
5 291*	Isopropil 3-[3-[1-(4-amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-6-ciano-2-metoxifenil] azetidina-1-carboxilato ³	Me	CN	Cl		-	289
10 294*	3-[3-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-6-ciano-2-metoxifenil]- <i>N</i> - metilazetidina-1-carboxamida ³	Me	CN	Cl		-	292
15 295*	3-[3-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-6-ciano-2-metoxifenil]- <i>N</i> -etilazetidina-1-carboxamida ³	Me	CN	Cl		-	292
20 297*	4-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-2-[1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il]-3-metoxibenzonitrilo- <i>d</i> 4 ³	Me	CN	Cl		-	268
25 299*	1-{1-[4,5-Dicloro-3-(1-isopropylazetidin-3-il)-2-metoxifenil]etil}-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina (pico1) ³	Me	Cl	Cl		-	298
30 300*	2-(3-[3-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-5,6-dicloro-2-metoxifenil]azetidin-1-il) etano (pico1) ³	Me	Cl	Cl		-	298 y 219
35 301*	(2 <i>S</i>)-1-(3-[3-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-5,6-dicloro-2-metoxifenil]azetidin-1-il)propan-2-ol (pico1) ⁵	Me	Cl	Cl		-	298 y 220
40 302*	(2 <i>R</i>)-1-(3-[3-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-5,6-dicloro-2-metoxifenil]azetidin-1-il)propan-2-ol (pico1) ⁵	Me	Cl	Cl		-	298 y 220
45 303*	1-(3-[3-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-5,6-dicloro-2-metoxifenil]azetidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (pico2) ³	Me	Cl	Cl		-	298 y 220
50 304*	1-(1-[4,5-Dicloro-2-metoxi-3-(1-octan-3-ilazetidin-3-il)fenil]etil)-3- metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4- amina (pico1) ³	Me	Cl	Cl		-	298 y 213
55 305*	(3-[3-[1-(4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)etil]-5,6-dicloro-2-metoxifenil]azetidin-1-vl) acetonitrilo (pico2) ³	Me	Cl	Cl		-	298 y 219

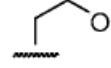
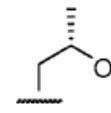
(continuación)

Ej. Nº	Nombre	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Sal	Proc. ¹
306*	1-{1-[3-(1-Acetilazetidin-3-il)-4,5-dicloro-2-metoxifenil]etil}-3- metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4- amina (pico2) ³	Me	Cl	Cl		-	298 y 281

¹Sintetizado de acuerdo con el procedimiento experimental indicado;
³Compuesto aislado como un enantiómero individual;
⁵Compuesto aislado como un solo diastereómero.
*Ejemplo de referencia

Tabla 5



Ej. Nº	Nombre	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Sal	Proc. ¹
308*	4-[1-(4-Amino-5-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)etil]-6-cloro-3-etoxy-2-[1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il]benzonitrilo ³	Et	CN	Cl		-	307 y 219
309*	4-[1-(4-Amino-5-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)etil]-6-cloro-3-etoxy-2-[1-((2 <i>S</i>)-2-hidroxipropil)azetidin-3-il]benzonitrilo ⁵	Et	CN	Cl		-	220 y 219

¹Sintetizado de acuerdo con el procedimiento experimental indicado;
³Compuesto aislado como un enantiómero individual;
⁵Compuesto aislado como un solo diastereómero.
*Ejemplo de referencia.

Datos analíticos

Datos de ¹H RMN H (espectrómetro Varian Inova 500, un espectrómetro Mercury 400, o espectrómetro Varian (o Mercury) 300) y datos espetrales de masa CLEM (MS) para los compuestos de los Ejemplos 214-218, 221-235, 238, 240-246, 248-260, 263-267, 270, 271, 274-280, 282-284, 286-288, 290, 291, 294, 295, 297, 299, 300-306, 308, y 309 se proporciona a continuación en la Tabla 6.

ES 2 873 001 T3

Tabla 6

5	Nº Ej.	MS [M+H] +	Solvente	MH z	Espectro ¹ H RMN
10	214	440,2	DMSO- <i>d</i> ₆	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,23 (q, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 4,09-3,98 (m, 1H), 3,93-3,84 (m, 2H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 1H), 3,01 - 2,89 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,33 (q, <i>J</i> =7,2 Hz, 2H), 1,71 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H), 1,33 (t, <i>J</i> =6,9 Hz, 3H), 0,86 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H).
15	215	454,3	DMSO- <i>d</i> ₆	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,23 (q, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 4,02-3,91 (m, 1H), 3,90-3,76 (m, 3H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,25 a 2,14 (m, 1H), 1,71 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H), 1,33 (t, <i>J</i> =6,9 Hz, 3H), 0,90-0,78 (m, 6H).
20	216	468,3	DMSO- <i>d</i> ₆	300	δ 8 .11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,22 (q, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 4,09 (br s, 1H), 3,92 (bs, 2H), 3,83-3,76 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,01 (br s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,16 (br s, 2H), 1,71 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H), 1,54 (br s, 1H), 1,32 (t, <i>J</i> =6,9 Hz, 3H), 0,83 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 6H).
	217	466,3	DMSO- <i>d</i> ₆	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,23 (q, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 4,12 a 4,1 (m, 1H), 3,96-3,87 (m, 2H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,74-3,64 (m, 1H), 3,08-2,96 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,20 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 2H), 1,71 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 3H), 1,32 (t, <i>J</i> =6,9 Hz, 3H), 0,77-0,66 (m, 1H), 0,40-0,33 (m, 2H), 0,07-0,00 (m, 2H).

ES 2 873 001 T3

(continua)

	Nº Ej.	MS [M+H] +	Solvente	MH z	Espectro ¹H RMN
5	218	466,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,22 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,10 - 3,95 (m, 1H), 3,85 - 3,61 (m, 4H), 3,13 - 2,92 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,92 - 1,81 (m, 2H), 1,79 - 1,50 (m, 7H), 1,32 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H),
10	221	470,2	DMSO- <i>d</i> ₆	400	TM 8,11(s,1H),7,48(s,1H),6,23(q, <i>J</i> =7,1Hz,1H),4,35(d, <i>J</i> =4,5Hz, 1H), 4,12 - 3,98 (m, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 2H), 3,84 - 3,74 (m, 1H), 3,73 - 3,64 (m, 1H), 3,61 - 3,51 (m, 1H), 3,07 (q, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,28 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 1,71 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,32 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,00 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H),
15	222	484,3	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,23 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,16 - 3,88 (m, 4H), 3,86 - 3,61 (m, 2H), 3,19 - 3,04 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,26 (s, 2H), 1,71 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,04 (s, 6H),
20	223	470,2	DMSO- <i>d</i> ₆	400	TM 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,23 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,44 (br s, 1H), 4,05 - 3,95 (m, 1H), 3,94 - 3,89 (m, 1H), 3,88 - 3,82 (m, 1H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 3,74 - 3,65 (m, 1H), 3,17 - 3,07 (m, 2H), 3,07 - 2,99 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,20 - 2,13 (m, 1H), 1,71 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,37 - 1,29 (m, 3H), 0,86 - 0,78 (m, 3H),
25	224	470,2	DMSO- <i>d</i> ₆	400	TM 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,23 (q, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 4,43 (br s, 1H), 4,05 - 3,90 (m, 2H), 3,87 - 3,75 (m, 2H), 3,73 - 3,64 (m, 1H), 3,16 - 3,02 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 1,71 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,37 - 1,29 (m, 3H), 0,86 - 0,79 (m, 3H),
30	225	470,2	DMSO- <i>d</i> ₆	400	TM 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,23 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,12 - 4,01 (m, 2H), 3,95 - 3,84 (m, 2H), 3,83 - 3,74 (m, 1H), 3,74 - 3,64 (m, 1H), 3,31 - 3,26 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,13 - 3,02 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,71 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H),
35	226	514,2	DMSO- <i>d</i> ₆	400	TM 8,11 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (br s, 2H), 6,23 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 3,91 - 3,82 (m, 2H), 3,82 - 3,74 (m, 1H), 3,74 - 3,64 (m, 1H), 3,28 - 3,15 (m, 12H), 2,54 (s, 3H), 1,71 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H),
40	227	482,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,33 (br s, 2H), 6,23 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,11 - 3,97 (m, 1H), 3,94 - 3,77 (m, 3H), 3,76 - 3,58 (m, 3H), 3,56 - 3,43 (m, 2H), 3,10 - 2,97 (m, 2H), 2,96 - 2,87 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,71 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,67 - 1,56 (m, 2H), 1,34 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H),
45	228	482,3	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,36 (br s, 2H), 6,23 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,11 - 3,97 (m, 1H), 3,93 - 3,57 (m, 6H), 3,56 - 3,40 (m, 2H), 3,12 - 3,04 (m, 1H), 3,03 - 2,96 (m, 1H), 2,95 - 2,87 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,79 - 1,56 (m, 5H), 1,34 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H),
50	229	496,3	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,23 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,14 - 3,95 (m, 1H), 3,94 - 3,63 (m, 6H), 3,29 - 3,17 (m, 2H), 3,12 - 2,96 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,23 - 2,09 (m, 1H), 1,71 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,65 - 1,52 (m, 2H), 1,33 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,19 - 1,08 (m, 2H),
55	230	496,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (br s, 2H), 6,22 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,16 - 3,99 (m, 1H), 3,98 - 3,51 (m, 7H), 3,30 - 3,24 (m, 1H), 3,10 - 2,98 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,33 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 2,21 - 2,09 (m, 1H), 1,97 - 1,83 (m, 1H), 1,71 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,52 - 1,37 (m, 1H), 1,33 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H),
60					

ES 2 873 001 T3

(continua)

	Nº Ej.	MS [M+H] +	Solvente	MH z	Espectro ¹H RMN
5	231	496,3	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,22 (q, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 4,14 - 4,00 (m, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 2H), 3,84 - 3,52 (m, 5H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 3,12 - 2,96 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,33 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 2,22 - 2,09 (m, 1H), 1,99 - 1,83 (m, 1H), 1,71 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,53 - 1,38 (m, 1H), 1,33 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H),
10	232	510,3	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,22 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,15 - 4,00 (m, 1H), 3,96 - 3,84 (m, 2H), 3,83 - 3,73 (m, 3H), 3,72 - 3,62 (m, 1H), 3,30 - 3,18 (m, 2H), 3,08 - 2,94 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,22 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 1,71 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,55 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 3H), 1,32 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,17 - 1,01 (m, 2H),
15	233	494,1	DMSO- <i>d</i> ₆	400	TM 8,11 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,29 (br s, 2H), 6,23 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,26 - 4,15 (m, 1H), 4,03 - 3,94 (m, 2H), 3,86 - 3,65 (m, 2H), 3,42 (q, <i>J</i> = 9,1 Hz, 2H), 3,20 (q, <i>J</i> = 10,2 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,71 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,33 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H),
20	234	508,2	DMSO- <i>d</i> ₆	400	TM 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,23 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 1H), 3,98 - 3,87 (m, 2H), 3,84 - 3,75 (m, 1H), 3,74 - 3,65 (m, 1H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 2,61 - 2,51 (m, 5H), 2,38 - 2,23 (m, 2H), 1,71 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H),
25	235	451,1	DMSO- <i>d</i> ₆	400	TM 8,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,31 (br s, 2H), 6,23 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,22 - 4,11 (m, 1H), 3,91 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 3,84 - 3,74 (m, 1H), 3,72 - 3,61 (m, 3H), 3,32 - 3,21 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,72 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,31 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H),
30	238	526,2	DMSO- <i>d</i> ₆	400	TM 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,22 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,09 - 3,95 (m, 3H), 3,85 - 3,75 (m, 3H), 3,74 - 3,64 (m, 1H), 3,53 - 3,41 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,71 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,31 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,10 (s, 6H), 0,9,5 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H),
35	240	511,3	DMSO- <i>d</i> ₆	400	TM 8,11(s,1H),7,77(q, <i>J</i> =4,4Hz,1H),7,51(s,1H),6,23(q, <i>J</i> =7,0Hz,1H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 3,85 - 3,75 (m, 1H), 3,74 - 3,62 (m, 3H), 3,38 - 3,34 (m, 1H), 3,31 - 3,27 (m, 1H), 2,57 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,71 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,32 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,02 (s, 6H),
40	241	511,3	DMSO- <i>d</i> ₆	400	TM 8,11 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,26 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,12 - 4,00 (m; 1H), 3,88 - 3,79 (m, 2H), 3,69 - 3,62 (m, 2H), 3,48 - 3,35 (m, 2H), 3,15 (br s, 6H), 2,57 (s, 3H), 1,76 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,36 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,15 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 6H),
45	242	454,2	DMSO- <i>d</i> ₆	400	TM 8,11(s,1H),7,54(d, <i>J</i> =2,1Hz,1H),7,33(brs,2H),6,25(q, <i>J</i> =7,0Hz, 1H), 4,57 - 4,35 (m, 3H), 4,28 - 4,19 (m, 1H), 4,18 - 4,08 (m, 1H), 3,85 - 3,74 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,76 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 3H), 1,72 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,37 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H),
50	243	468,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,28 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,28 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,58 - 4,35 (m, 3H), 4,31 - 4,06 (m, 2H), 3,88 - 3,70 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,12 - 1,99 (m, 2H), 1,75 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,38 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 0,95 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H),
55	244	482,3	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,25 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,62 - 4,36 (m, 3H), 4,30 - 4,06 (m, 2H), 3,87 - 3,74 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,46 - 2,39 (m, 1H), 1,72 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,38 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,0 1 - 0,92 (m, 6H),
60	245	496,1	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,25 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,70 (br s, 2H), 4,50 - 4,36 (m, 1H), 4,22 (br s, 2H), 3,86 - 3,74 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,72 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,38 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,11 (s, 9H),

ES 2 873 001 T3

(continua)

	Nº Ej.	MS [M+H] +	Solvente	MH z	Espectro ¹H RMN
5	246	480,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,12(s,1H),7,55(d, <i>J</i> =3,1Hz,1H),7,36(brs,2H),6,25(q, <i>J</i> =7,0Hz,1H), 4,72 - 4,62 (m, 1H), 4,61 - 4,42 (m, 2H), 4,31 - 4,10 (m, 2H), 3,87 - 3,74 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,61 - 1,48 (m, 1H), 1,38 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 0,76 - 0,63 (m, 4H),
10	248	490,1	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,12 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,24 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,54 - 4,39 (m, 1H), 4,25 - 4,11 (m, 4H), 3,88 - 3,65 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,34 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H),
15	249	504,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,23 (q, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 4,56 - 4,38 (m, 1H), 4,29 - 4,10 (m, 4H), 3,88 - 3,65 (m, 2H), 3,15 (q, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,34 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,20 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H),
20	250	518,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,23 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,55 - 4,40 (m, 1H), 4,26 - 4,10 (m, 4H), 3,88 - 3,65 (m, 2H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,73 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,34 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,23 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H),
25	251	516,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,27 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,27 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,58 - 4,42 (m, 1H), 4,31 - 4,13 (m, 4H), 3,90 - 3,64 (m, 2H), 2,84 - 2,69 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,75 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,34 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,01 - 0,96 (m, 2H), 0,93 - 0,88 (m, 2H),
30	252	470,1	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,24 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,52 - 4,37 (m, 1H), 4,35 - 4,19 (m, 4H), 3,79 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,72 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,37 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H),
35	253	484,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,24 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,52 - 4,37 (m, 1H), 4,35 - 4,17 (m, 4H), 4,00 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,72 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,37 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H),
40	254	498,3	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,27 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,27 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,80 - 4,66 (m, 1H), 4,49 - 4,35 (m, 1H), 4,33 - 4,14 (m, 4H), 3,87 - 3,69 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,74 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,37 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,15 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 6H),
45	255	511,3	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,31 (br s, 2H), 6,24 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,35 - 4,24 (m, 1H), 4,24 - 4,15 (m, 2H), 4,07 - 3,94 (m, 2H), 3,83 - 3,68 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,72 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,21 (s, 9H),
50	256	455,2	DMSO- <i>d</i> ₆	400	TM 8,15 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,25 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 5,96 (br s, 2H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 4,24 - 4,16 (m, 2H), 4,15 - 4,01 (m, 2H), 3,85 - 3,68 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H),
55	257	469,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,37 (q, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 6,24 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,43 - 4,29 (m, 1H), 4,24 - 4,15 (m, 2H), 4,13 - 3,99 (m, 2H), 3,85 - 3,68 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,51 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 3H), 1,72 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H),
60	258	483,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,44 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 6,24 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,43 - 4,28 (m, 1H), 4,26 - 4,14 (m, 2H), 4,12 - 3,98 (m, 2H), 3,86 - 3,67 (m, 2H), 3,04 - 2,92 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,72 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 0,97 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H),
65	259	483,2	DMSO- <i>d</i> ₆	400	TM 8,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,24 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,42 - 4,32 (m, 1H), 4,31 - 4,24 (m, 2H), 4,22 - 4,12 (m, 2H), 3,85 - 3,71 (m, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 1,72 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,36 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H),

ES 2 873 001 T3

(continua)

	Nº Ej.	MS [M+H] +	Solvente	MH z	Espectro ¹H RMN
5	260	460,2	DMSO- <i>d</i> ₆	400	TM 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,23 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,11 - 4,01 (m, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 2H), 3,84 - 3,74 (m, 1H), 3,74 - 3,64 (m, 1H), 3,12 - 3,01 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,71 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,33 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H),
10	263	426,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (br s, 2H), 6,24 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,11 - 3,97 (m, 1H), 3,95 - 3,84 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,00 - 2,88 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,39 - 2,27 (m, 2H), 1,72 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 0,86 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H),
15	264	440,2	DMSO- <i>d</i> ₆	400	TM 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,28 - 6,19 (m, 1H), 4,02 - 3,92 (m, 1H), 3,91 - 3,82 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,03 - 2,89 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,24-2,14 (m, 1H), 1,72 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 0,84 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 6H),
20	265	454,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,23 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,14 - 4,01 (m, 1H), 3,96 - 3,84 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,04 - 2,92 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,13 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 1,72 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,60 - 1,45 (m, 1H), 0,83 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6H),
25	266	452,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (br s, 2H), 6,24 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,15 - 4,00 (m, 1H), 3,98 - 3,87 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,06 - 2,95 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,28 - 2,12 (m, 2H), 1,72 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 0,78 - 0,64 (m, 1H), 0,42 - 0,32 (m, 2H), 0,08 - -0,01 (m, 2H),
30	267	452,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (br s, 2H), 6,23 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,10 - 3,95 (m, 1H), 3,83 - 3,70 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,10 - 2,92 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,92 - 1,79 (m, 2H), 1,78 - 1,50 (m, 7H),
35	270	456,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,24 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,36 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,13 - 4,00 (m, 1H), 3,99 - 3,87 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,61 - 3,52 (m, 1H), 3,11 - 3,01 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,28 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 1,72 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,00 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H),
40	271	470,3	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (br s, 2H), 6,23 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,16 - 3,91 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,17 - 3,05 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,26 (s, 2H), 1,72 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,04 (s, 6H),
45	274	454,1	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,24 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,55 - 4,48 (m, 2H), 4,37 - 4,29 (m, 2H), 4,21 - 4,07 (m, 1H), 3,93 - 3,83 (m, 2H), 3,69 - 3,58 (m, 4H), 3,24 - 3,12 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,72 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H),
50	275	468,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,24 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 4,11 - 3,97 (m, 1H), 3,95 - 3,82 (m, 2H), 3,75 - 3,58 (m, 6H), 3,56 - 3,41 (m, 2H), 3,08 - 2,97 (m, 2H), 2,94 - 2,87 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,72 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,68 - 1,56 (m, 1H),
55	276	468,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,24 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 1H), 3,94 - 3,83 (m, 2H), 3,74 - 3,58 (m, 6H), 3,52 (dd, <i>J</i> = 8,9, 5,1 Hz, 1H), 3,44 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 3,11 - 2,95 (m, 2H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,72 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,67 - 1,56 (m, 1H),
60	277	482,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37 (br s, 2H), 6,24 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,12 - 3,98 (m, 1H), 3,94 - 3,83 (m, 2H), 3,83 - 3,73 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,29 - 3,18 (m, 2H), 3,09 - 2,96 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 1,72 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,64 - 1,53 (m, 2H), 1,24 - 1,08 (m, 2H),
65	278	482,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37 (br s, 2H), 6,23 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,14 - 3,99 (m, 1H), 3,98 - 3,85 (m, 2H), 3,75 - 3,52 (m, 6H), 3,29 (dd, <i>J</i> = 8,3, 6,4 Hz, 1H), 3,09 - 2,95 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,36 - 2,29 (m, 2H), 2,23 - 2,07 (m, 1H), 1,96 - 1,83 (m, 1H), 1,72 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,52 - 1,37 (m, 1H),

ES 2 873 001 T3

(continua)

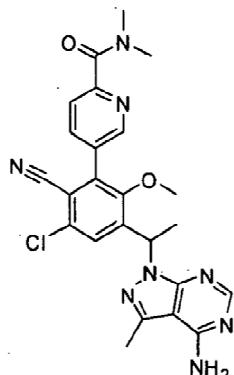
	Nº Ej.	MS [M+H] +	Solvente	MH z	Espectro ¹ H RMN
5	279	482,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (br s, 2H), 6,23 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,14 - 3,99 (m, 1H), 3,96 - 3,85 (m, 2H), 3,75 - 3,51 (m, 6H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 3,09 - 2,98 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,35 - 2,30 (m, 2H), 2,23 - 2,08 (m, 1H), 1,97 - 1,83 (m, 1H), 1,72 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,54 - 1,35 (m, 1H),
10	280	496,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (br s, 2H), 6,23 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,14 - 4,00 (m, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 2H), 3,83 - 3,74 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,29 - 3,19 (m, 2H), 3,05 - 2,94 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,20 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 1,72 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,59 - 1,45 (m, 3H), 1,17 - 1,01 (m, 2H),
15	282	454,1	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,26 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,58 - 4,37 (m, 3H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 4,19 - 4,09 (m, 1H), 3,71 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,11 - 2,00 (m, 2H), 1,73 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 0,95 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H),
20	283	468,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,26 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,64 - 4,37 (m, 3H), 4,31 - 4,19 (m, 1H), 4,19 - 4,08 (m, 1H), 3,72 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,46 - 2,39 (m, 1H), 1,73 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,02 - 0,92 (m, 6H),
25	284	466,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,12(s,1H),7,53(d, <i>J</i> =2,0Hz,1H),7,35(br s,2H),6,26(q, <i>J</i> =7,0Hz, 1H), 4,73 - 4,62 (m, 1H), 4,61 - 4,42 (m, 2H), 4,31 - 4,22 (m, 1H), 4,22 - 4,11 (m, 1H), 3,73 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,74 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,55 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 0,74 - 0,64 (m, 4H),
30	286	490,1	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,24 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,54 - 4,40 (m, 1H), 4,25 - 4,13 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,19 - 3,10 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,24 - 1,17 (m, 3H),
35	287	504,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,39 (br s, 2H), 6,24 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,55 - 4,40 (m, 1H), 4,23 - 4,15 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,30 - 3,22 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,74 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,24 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H),
40	288	502,1	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,12 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (br s, 2H), 6,25 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1 H), 4,56 - 4,42 (m, 1H), 4,29 - 4,17 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 2,83 - 2,72 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,74 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,03 - 0,95 (m, 2H), 0,93 - 0,88 (m, 2H),
45	290	470,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,25 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,52-4,37 (m, 1H), 4,36 - 4,16 (m, 4H), 4,00 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H),
50	291	484,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,25 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,81 - 4,66 (m, 1H), 4,52 - 4,36 (m, 1H), 4,25 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 4H), 3,70 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,16 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 6H),
55	294	455,1	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (br s, 2H), 6,36 (q, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 6,25 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,44 - 4,30 (m, 1H), 4,25 - 4,14 (m, 2H), 4,13 - 3,99 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,51 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 3H), 1,73 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H),
60	295	469,1	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,33 (br s, 2H), 6,44 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 6,25 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,44 - 4,30 (m, 1H), 4,26 - 4,15 (m, 2H), 4,12 - 3,99 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,03 - 2,92 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 0,97 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H),
65	297	469,1	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (br s, 2H), 6,24 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,14 - 3,99 (m, 1H), 3,99 - 3,86 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,11 - 3,00 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,72 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H),

ES 2 873 001 T3

(continua)

	Nº Ej.	MS [M+H] +	Solvente	MH z	Espectro ¹H RMN
5					
10	299	449,0	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,21 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 3,99 - 3,84 (m, 2H), 3,84 - 3,69 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,14 - 2,07 (m, 1H), 1,70 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 0,85 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 6H),
15	300	451,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (br s, 2H), 6,21 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,56 (br s, 1H), 4,12 - 3,89 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 3,28 - 3,04 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,71 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H),
20	301	465,0	DMSO- <i>d</i> ₆		-
25	302	465,0	DMSO- <i>d</i> ₆		-
30	303	479,1	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (br s, 2H), 6,21 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,45 - 3,83 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,45 - 2,28 (m, 2H), 1,71 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,06 (s, 6H),
35	304	463,0	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (br s, 2H), 6,21 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,54 - 4,46 (m, 2H), 4,35 - 4,27 (m, 2H), 4,01 - 3,80 (m, 3H), 3,62 - 3,53 (m, 4H), 3,14 - 3,06 (m, 1H), 3,03 - 2,93 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,70 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H),
40	305	446,1	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,32 (br s, 2H), 6,22 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,04 - 3,84 (m, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,28 - 3,21 (m, 1H), 3,17 - 3,08 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,71 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H),
45	306	449,1	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 8,11 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,32 (br s, 2H), 6,22 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,55 - 4,41 (m, 2H), 4,40 - 4,29 (m, 1H), 4,26 - 4,14 (m, 1H), 4,11 - 4,02 (m, 1H), 3,65 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,78 - 1,75 (m, 3H), 1,72 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H),
50	308	455,3	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 7,95 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,17 - 7,13 (m, 1H), 6,58 (s, 2H), 6,11 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 4,41 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 4,13 - 3,99 (m, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 2H), 3,84 - 3,67 (m, 2H), 3,13 - 3,00 (m, 2H), 2,41 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,69 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,30 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H),
55	309	469,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	TM 7,95 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 1H), 6,58 (s, 2H), 6,11 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,36 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,15 - 4,00 (m, 1H), 3,99 - 3,87 (m, 2H), 3,84 - 3,67 (m, 2H), 3,63 - 3,50 (m, 1H), 3,18 - 2,99 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 1,69 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,29 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,00 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H),

Ejemplo de Referencia 313. 5-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-ciano-2-metoxi-fenilo}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida



20 *Paso 1. 5-Bromo-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida*

5-*Bromopiridina-2-ácido carboxílico* (20 g, 100 mmol, Frontier Scientific nº de catálogo B1704) se agitó en cloruro de metileno (30 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente cloruro de oxalilo 2,0 M en cloruro de metileno (100 ml), seguido de *N,N-dimetilformamida* (0,8 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C y después a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó, se volvió a disolver en cloruro de metileno (130 ml) y se añadió lentamente a una mezcla de clorhidrato de dimetilamina (9,8 g, 120 mmol) y trietilamina (56,1 ml, 400 mmol) en cloruro de metileno 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. esta mezcla se diluyó con cloruro de metileno (200 ml) y se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos (0-60%) en gradiente para obtener 5-bromo-*N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida*, (22,0 g, 100%). CLEM calculado para C₈H₁₀BrN₂O (M+H)⁺: m/z = 229,0, 231,0; Encontrado: 228,9, 230,9.

25 *Paso 2. {6-[(Dimetilamino)carbonilo]piridina-3-il}ácido borónico*

30 Una mezcla de 5-bromo-*N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida* (23 g, 98 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametilo-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (27 g, 110 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (Aldrich (3:3 g, 5,9 mmol) y acetato de potasio (30 g, 5,9 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (Aldrich, nº de catálogo 379670) G, 300 mmol) en 1,4-dioxano (600 ml) se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 120°C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (600 ml) y agua (600 ml). La capa acuosa se concentró a vacío para dar un residuo sólido. Los sólidos se recogieron en acetonitrilo y se filtraron para eliminar las sales insolubles residuales. El acetonitrilo se eliminó a vacío para dar ácido {6-[(dimetilamino)carbonilo]piridina-3-il}ácido borónico (12 g, 60%). CLEM calculado para C₈H₁₂BN₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 195,1; Encontrado: 195,1.

35 *Paso 3. 4-Acetilo-2-bromo-6-cloro-3-metoxibenzonitrilo*

40 1-(3-Bromo-5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenilo)etanona (2,0 g, 7,5 mmol, Ejemplo 43, Paso 1) se combinó con cianuro de potasio (0,58 g, 9,0 mmol) en *N,N-dimetilformamida* (16 ml) y se calentó a 85°C en un baño de aceite. Después de calentarse durante 18H, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió yodometano (0,90 ml, 11 mmol) y carbonato de potasio (2,1 g, 15 mmol). La reacción se calentó a 65°C y se monitorizó mediante LC/MS. Después de calentarse durante 3 horas, la reacción se completó y se dejó enfriar a temperatura ambiente, despues se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución resultante se concentró para dar el producto bruto como un aceite oscuro. El producto se purificó mediante FCC sobre gel de sílice eluyendo gradiente de hexano: acetato de etilo para dar 4-acetilo-2-bromo-6-cloro-3-metoxibenzonitrilo (1,65 g, 75%) como un residuo sólido. CLEM calculado para C₁₀H₈BrClNO₂ (M+H)⁺: m/z = 287,9, 289,9; Encontrado: 288,1, 290,0.

45 *Paso 4. 5-(3-Acetilo-5-cloro-6-ciano-2-metoxifenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida*

50 Se añadió carbonato de sodio (3,0 g, 20 mmol) en agua (20 ml) a una mezcla de 4-acetilo-2-bromo-6-cloro-3-metoxibenzonitrilo (2,5 g, 8,7 mmol) y {6-[(dimetilamino)carbonilo]piridina-3-il} borónico (1,9 g, 10 mmol, Ejemplo 301 Paso 2) en acetonitrilo (100 ml). La reacción se desgasificó con N₂ y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (400 mg, 0,4 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con N₂. La reacción se calentó a 100°C durante 4 horas y se completó mediante LC/MS. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. La capa

orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró para dar el producto bruto. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo un gradiente de hexano: acetato de etilo para dar 5-(3-acetilo-5-cloro-6-ciano-2-metoxifenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida en forma de aceite amarillo (2,2 g, 71%). CLEM calculado para C₁₈H₁₇CIN₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 358,1; Encontrado: 358,1.

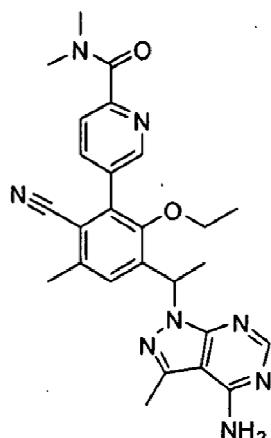
- 5 *Paso 5 5-[3-Cloro-2-ciano-5-(1-hidroxietilo)-6-metoxifenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida*
- 10 Se añadió tetrahidroborato de sodio (320 mg, 8,4 mmol) a una mezcla de 5-(3-acetilo-5-cloro-6-ciano-2-metoxifenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (2 g, 6 mmol) en metanol (100 ml) enfriado a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h, se inactivó con agua y se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 5-[3-cloro-2-ciano-5-(1-hidroxietilo)-6-metoxifenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida como un aceite transparente (2,0 g, 100%). CLEM calculado para C₁₈H₁₉CIN₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 360,1; Encontrado: 360,1.

- 15 *Paso 6 5-[3-Cloro-5-(1-cloroetilo)-2-ciano-6-metoxifenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida*
- 20 Se añadió el cloruro de tionilo (800 μL, 10 mmol) gota a gota a una solución de 5-[3-cloro-2-ciano-5-(1-hidroxietilo)-6-metoxifenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (2 g, 6 mmol), cloruro de metileno (100 ml) y N,N-dimetilformamida (100 μL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 5 horas y se completó mediante LC/MS. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 5-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-2-ciano-6-metoxifenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida en forma de un aceite (1,8 g, 80%). CLEM calculado para C₁₈H₁₈Cl₂N₃O₂ (M+N)⁺: m/z = 378,1; Encontrado: 378,1.
- 25 *Paso 7 5-[3-[3-(1-(4-Amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-ciano-2-metoxifenilo]-N,N-dimetilpiridina-1-carboxamida*

- 30 Se añadió carbonato de cesio (3,000 mg, 10 mmol) a una mezcla de 3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (1,100 mg, 7,1 mmol) y 5-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-2-ciano-6-metoxifenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (1,8 g, 4,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml). La reacción se agitó a 80°C durante 3 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. Éste se purificó mediante FCC sobre gel de sílice eluyendo (hexanos/EtOH al 10% en EtOAc, 0-100%) para producir el compuesto de título como aceite amarillo claro (2,0 g, 80%). CLEM calculado para C₂₄H₂₄CIN₈O₂ (M+H)⁺: m/z = 491,1; Encontrado: 491,2. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,74 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,43 (q, J=7,0 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,89 (d, J=7,1 Hz, 3H).

- 40 Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral en columna usando: columna Phenomenex Lux-cellulose 1, 21,1 x 250 mm, 5 micras de tamaño de partícula de etanol al 15% en hexanos 18 mL/min ~5 mg/inyección para dar el siguiente: Primer pico tiempo de retención: 2,09 min, 5-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-6-ciano-2-metoxifenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida; Segundo pico tiempo de retención: 3,92 min, 5-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-ciano-2-metoxifenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida.

- 45 **Ejemplo de Referencia 314 5-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-6-ciano-2-etoxi-5-metilo-fenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida**



Paso 1 4-Acetilo-5-hidroxi-2-metilbenzonitrilo

El 1-(4-bromo-2-hidroxi-5-metilfenilo)etanona (8,5 g, 37 mmol, Alfa Aesar nº de catálogo H29125) se combinó con cianuro de cinc (8,7 g, 74 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (75 ml) se desgasificó con nitrógeno y el tris (dibencilideneacetona)dipaladio(0) (Aldrich Catalog Nº 328774) (1,0 g, 1,1 mmol) y (9,9-dimetilo-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (Aldrich Catalog nº 526460) (1,5 g, 2,6 mmol). La reacción se desgasificó de nuevo con nitrógeno y se calentó a 120°C y se monitorizó por LC/MS. Después de calentarse durante 18 horas, la reacción se completó, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua (2X), salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto bruto en forma de un ámbar oscuro petróleo. El producto se purificó mediante FCC sobre gel de sílice eluyendo gradiente de hexano:acetato de etilo para dar 4-acetilo-5-hidroxi-2-metilbenzonitrilo como un sólido (6,3 g, 98%). CLEM calculado para $C_{10}H_{10}NO_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 176,1; Encontrado: 176,2.

Paso 2 4-Acetilo-3-hidroxi-2-yodo-6-metilbenzonitrilo

El 4-acetilo-5-hidroxi-2-metilbenzonitrilo (6,7 g, 38 mmol) se disolvió en ácido acético (80 ml) y se añadió *N*-yodosuccinimida (10 g, 46 mmol). La reacción se calentó a 80°C en un baño de aceite y se monitorizó mediante LC/MS. Después de calentarse durante 4 horas, la reacción se completó. Se dejó enfriar y se concentró a vacío para dar un aceite oscuro. El aceite se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua, bicarbonato de sodio (3X, hasta permanecerse ligeramente básico), salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto bruto como un aceite oscuro. El producto se purificó mediante FCC sobre gel de sílice eluyendo gradiente de hexano:acetato de etilo para dar 4-acetilo-3-hidroxi-2-yodo-6-metilbenzonitrilo en forma de un sólido amarillo pálido (7,2 g, 62%). CLEM calculado para $C_{10}H_9NO_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 301,9; Encontrado: 301,9.

Paso 3: 4-Acetilo-2-yodo-3-etoxy-6-metilbenzonitrilo

El 4-acetilo-3-hidroxi-2-yodo-6-metilbenzonitrilo (5,0 g, 17 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (50,0 ml) y el carbonato de potasio (4,6 g, 33 mmol) y se añadió yoduro de etilo (2,1 ml, 33 mmoles). La reacción se calentó a 60°C y se monitorizó mediante LC/MS. Después de calentarse durante 2 horas, la reacción se completó. Se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se filtró para eliminar los sólidos restantes. La capa orgánica se lavó con agua (3X), salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto bruto como un sólido oscuro. El producto se purificó mediante FCC sobre gel de sílice eluyendo gradiente de hexano: acetato de etilo para dar 4-acetilo-3-etoxy-2-yodo-6-metilbenzonitrilo en forma de un sólido cristalino amarillo pálido (5,0 g, 96%). CLEM calculado para $C_{12}H_{13}INO_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 329,9; Encontrado: 330,0.

Paso 4 5-(3-Acetilo-6-ciano-2-etoxy-5-metilfenilo)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

Se añadió carbonato sódico (3 g, 30 mmol) en agua (20 ml) a una mezcla de 4-acetilo-3-etoxy-2-yodo-6-metilbenzonitrilo (3 g, 9,mmol) y {6-[dimetilamino]carbonilo}piridina-3-il borónico (1700 mg, 8,8 mmol, Ejemplo 313, Paso 2) en acetonitrilo (100 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno y se añadió complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (400 mg, 0,4 mmol). La reacción se desgasificó de nuevo con nitrógeno y se calentó a 100°C durante 4 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto se purificó por FCC eluyendo sobre gel de sílice (hexano/EtOAc, 0-100%) de gradiente para dar 5-(3-acetilo-6-ciano-2-etoxy-5-metilfenilo)-*N,N*-dimetilpiridina-carboxamida como un sólido amarillo (2,3 g, 75%). CLEM calculado para $C_{20}H_{22}N_3O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 352,1; Encontrado: 352,2.

Paso 5 5-[1-Ciano-6-etoxy-5-(1-hidroxietilo)-3-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

Se añadió tetrahidroborato de sodio (370 mg, 9,8 mmol) a una mezcla de 5-(3-acetilo-6-ciano-2-etoxy-5-metilfenilo)-*N,N*-dimetilpiridina-2-carboxamida (2,3 g, 6,5 mmol) en metanol (100 ml) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La reacción se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el producto crudo 5-[2-ciano-6-etoxy-5-(1-hidroxietilo)-3-metilfenilo]-*N,N*-dimetilpiridina-2-carboxamida en forma de un aceite transparente (2,3 g, 99%). CLEM calculado para $C_{20}H_{24}N_3O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 354,1; Encontrado: 354,2.

Paso 6 5-[3-(1-Cloroetilo)-6-ciano-2-etoxy-5-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

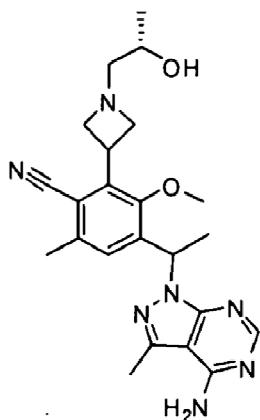
Se añadió cloruro de tionilo (900 µL, 10 mmol) gota a gota a una solución de 5-[2-ciano-6-etoxy-5-(1-hidroxietilo)-3-metilfenilo]-*N,N*-dimetilpiridina-2-carboxamida (2,3 g, 6,5 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) y *N,N*-dimetilformamida (100 µL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 3 horas, se diluyó con cloruro de metileno (100 ml) y se lavó con agua saturada de NaHCO₃. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ se filtró y se concentró para dar 5-[3-(1-cloroetilo)-6-ciano-2-etoxy-5-metilfenilo]-*N,N*-dimetilpiridina-2-carboxamida (2,2 g, 91%). CLEM calculado para $C_{20}H_{23}O_2ClN_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 372,1; Encontrado:

372,2.

Paso 7 5-[3-[3-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-6-ciano-2-etoxy-5-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

Se añadió carbonato de cesio (4,000 mg, 10 mmol) a una mezcla de 3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (1,300 mg, 8,5 mmol) y 5-[3-(1-cloroetilo)-6-ciano-2-etoxy-5-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxilato de amida (2,1 g, 5,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml). La reacción se agitó a 80°C durante 3 horas y se monitorizó mediante LC/MS. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto se purificó por FCC sobre elución de gel de sílice (hexano/10% EtOH en EtOAc, gradiente 0-100%) de gradiente para producir el compuesto de título (2,1 g, 77%). CLEM calculado para C₂₆H₂₉N₈O₂ (M+H)⁺: m/z = 485,2; Encontrado: 485,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70-8,63 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (dd, J=8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,0, 1 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,34 (q, J=7,0 Hz, 1H), 3,59-3,47 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,79 (d, J=7,1 Hz, 3H), 0,90 (t, J=7,0 Hz, 3H). Los enantiómeros se separaron por HPLC en columna quiral utilizando: columna AD 20 x 25 MC, eluyendo hexano; 30% de etanol a 13 ml/min-5 mg/inyección para dar: Primer pico tiempo de retención: 1,63 minutos, 5-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-y1)etilo]-6-ciano-2-etoxy-5-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida; Segundo pico tiempo de retención: 4,13 minutos, ácido 5-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-6-ciano-2-etoxy-5-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida.

Ejemplo de Referencia 315. 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-2-{1-[(2S)-2-hidroxipropilo]azetidina-3-il}-3-metoxi-6-metilbenzonitrilo



Paso 1 4-Acetilo-5-hidroxi-2-metilbenzonitrilo

El 1-(4-bromo-2-hidroxi-5-metilfenilo)etanona (8,5 g, 37 mmol, Alfa Aesar nº de catálogo H29125) se combinó con cianuro de cinc (8,7 g, 74 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (75 ml) se desgasificó con nitrógeno y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1,0 g, 1,1 mmol) y (9,9-dimetilo-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (1,5 g, 2,6 mmol). La reacción se desgasificó de nuevo con nitrógeno y se calentó a 120°C y se monitorizó por LC/MS. Después de calentarse durante 18H, la reacción se completó, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua (2 x), salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto bruto como un aceite de color ámbar oscuro. El producto se purificó mediante FCC sobre gel de sílice eluyendo gradiente de hexano:acetato de etilo para dar 4-acetilo-5-hidroxi-2-metilbenzonitrilo como un sólido (6,3 g, 98%). CLEM calculado para C₁₀H₁₀NO₂ (M+H)⁺: m/z = 176,1; Encontrado: 176,2.

Paso 2 4-Acetilo-3-hidroxi-2-yodo-6-metilbenzonitrilo

El 4-acetilo-5-hidroxi-2-metilbenzonitrilo (6,7 g, 38 mmol) se disolvió en ácido acético (80 ml) y la *N*-yodosuccinimida (10 g, 46 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 80°C en un baño de aceite y se monitorizó mediante LC/MS. Después de calentarse durante 4 horas, la reacción se completó. Se dejó enfriar y se concentró a vacío para dar un aceite oscuro. El aceite se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua, bicarbonato sódico (3 veces hasta que permaneció ligeramente básico), salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto bruto en forma de un aceite oscuro. El producto se purificó mediante FCC sobre gel de sílice eluyendo gradiente de hexano:acetato de etilo para dar 4-acetilo-3-hidroxi-2-yodo-6-metilbenzonitrilo en forma de un sólido amarillo pálido (7,2 g, 62%). CLEM calculado para C₁₀H₉INO₂ (M+H)⁺: m/z = 301,9; Encontrado: 301,9.

Paso 34-Acetilo-2-yodo-3-metoxi-6-metilbenzonitrilo

El 4-acetilo-3-hidroxi-2-yodo-6-metilbenzonitrilo (5,0 g, 17 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) y el carbonato de potasio (4,6 g, 33 mmol) y se añadió yoduro de metilo (2,1 ml, 33 mmoles). La reacción se calentó a 60°C y se monitorizó mediante LC/MS. Después de calentarse durante 2 horas, la reacción se completó. Se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se filtró para eliminar los sólidos restantes. La capa orgánica se lavó con agua (3X), salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto bruto como un sólido oscuro. El producto se purificó mediante FCC sobre gel de sílice eluyendo gradiente de hexano: acetato de etilo para dar 4-acetilo-3-metoxi-2-yodo-6-metilbenzonitrilo en forma de un sólido cristalino amarillo pálido (5,0 g, 96%). CLEM calculado para $C_{11}H_{11}INO_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 315,9; Encontrado: 316,0.

5 10 *Paso 4: terc-butilo 3-(3-acetilo-6-ciano-2-metoxi-5-metilfenilo)azetidina-1-carboxilato*

Cinc (1,70 g, 26,0 mmol) y celita (horno seco, 500 mg) se trituraron juntos en un matraz hasta que los sólidos aparecieron homogéneos, el matraz se calentó con una pistola de calor, bajo alto vacío durante 5 minutos y después llenados de nitrógeno. Los sólidos se suspendieron en *N,N*-dimetilacetamida (4,2 ml) y 1,2-dibromoetano (0,13 ml, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 30 min y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (0,16 ml, 1,3 mmol) y se continuó la agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Una solución *terc-Butilo 3-yodoazetidina-1-carboxilato* (2,70 g, 9,52 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (4,35 ml) después se le añadió lentamente y la mezcla resultante se calentó a 50°C durante 2 horas. El reactivo de cinc-yodo se dejó enfriar a temperatura ambiente y se recogió en una jeringa y se filtró a través de un filtro de PTFE (adaptado con una aguja) directamente en una suspensión de tris(dibencildenacetona)dipaladio(0) (0,111 g, 0,121 mmol) y tri-(2-furilo)fosfina (0,056 g, 0,24 mmol) y 4-acetilo-2-yodo-3-metoxi-6-metilbenzonitrilo, (2,0 g, 6,3 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (19,6 ml) pre-desgasificado mediante burbujeo de N₂. La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con nitrógeno y se calentó a 70°C. Después de calentarse durante 30 minutos, la reacción se completó mediante LC/MS. Se dejó enfriar, se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto bruto en forma de un aceite. El producto se purificó mediante FCC sobre gel de sílice eluyendo con hexano; acetato de etilo dando *terc-Butilo 3-(3-acetilo-6-ciano-2-metoxi-5-metilfenilo)azetidina-1-carboxilato* como un aceite claro. (1,8 g, 82%). CLEM calculado para $C_{15}H_{17}N_2O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 289,1; Encontrado: 289,1.

15 20 25 30 *Paso 5: terc-butilo 3-[2-ciano-5-(1-hidroxietilo)-6-metoxi-3-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato*

El *terc-butilo 3-(3-acetilo-6-ciano-2-metoxi-5-metilfenilo)* se disolvió azetidina-1-carboxilato (2,2 g, 6,4 mmol) en metanol (20 ml) y se enfrió en un baño de hielo. El tetrahidroborato sódico (0,26 g, 7,0 mmol) se añadió en porciones y la reacción se controló mediante LC/MS. Después de agitarse durante 1 h, la reacción se completó. Ésta se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica combinada se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el *terc-butilo crudo 3-[2-ciano-5-(1-hidroxietilo)-6-metoxi-3-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato* como una espuma amarilla (2,1 g, 99%). CLEM calculado para $C_{15}H_{19}N_2O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 291,1; Encontrado: 291,1.

35 40 *Paso 6 3-[3-(1-cloroetilo)-6-ciano-2-metoxi-5-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato terc-butilo*

El *terc-butilo 3-[2-ciano-5-(1-hidroxietilo)-6-metoxi-3-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato* (2,1 g, 6,4 mmol) se recogió en cloruro de metileno (50,0 ml) y *N,N*-dimetilformamida (0,59 ml), se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente el cloruro de tionilo (0,56 ml, 7,7 mmol). Después de agitarse durante 2 horas, la reacción se completó mediante LC/MS y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica combinada se lavó con agua saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el *ter-butilo crudo 3-[3-(1-cloroetilo)-6-ciano-2-metoxi-5-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato* como un aceite (2,2 g, 100%). CLEM calculado para $C_{15}H_{18}ClN_2O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 309,1; Encontrado: 309,1.

45 50 *Paso 7 3-[3-{1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo}-6-ciano-2-metoxi -5-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato*

El *terc-Butilo 3-[3-(1-cloroetilo)-6-ciano-2-metoxi-5-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato* (2,3 g, 6,3 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (4,4 g, 9,4 mmol) y se calentó en un baño de aceite a 80°C (68 ml) con carbonato de cesio (4,1 g, 13 mmol) y 3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amino. La reacción se agitó durante 18 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo, se filtró, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto bruto. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo un (hexano:10% de etanol en acetato de etilo) para dar gradiente *terc-Butilo 3-[3-{1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo}-6-ciano-2-metoxi-5-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato* como semisólido (1,5 g, 50%). CLEM calculado para $C_{25}H_{32}N_7O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 478,2; Encontrado: 478,2. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral en columna usando: columna Phenomenex Lux Cellulose, 21,1 x 250 mm, 5 micras, 15% de etanol en hexano, 18 mL/min ~5 mg/inyección para dar: Primer pico tiempo de retención: 2,1 minutos, *tert-Butilo 3-[3-{1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo}-6-ciano-2-metoxi-5-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato*; Segundo pico tiempo de retención: 3,9 minutos, *terc-Butilo 3-[3-{1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo}-6-Ciano-2-metoxi-5-metilo-fenilo]azetidina-1-carboxilato*.

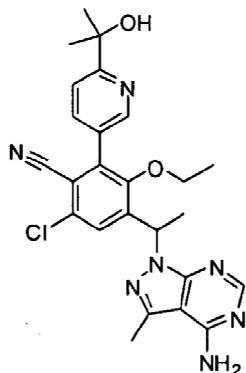
Paso 8 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-2-azetidina-3-il-3-metoxi-6-metilbenzonitrilo bis(trifluoroacetato)

El *terc*-Butilo 3-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-6-ciano-2-metoxi-5-metilfenilo]azetidina-1-carboxilato (0,35 g, 0,73 mmol) (Paso 7, pico 1) en cloruro de metileno (3,0 ml) y ácido trifluoroacético (1,0 ml) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 1 h, la reacción se completó mediante LC/MS. La reacción se concentró a vacío para dar 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-2-azetidina-3-il-3-metoxi-6-metilbenzonitrilo (bis(trifluoroacetato)) como un aceite viscoso de color ámbar (0,50 g, 100%) CLEM calculado para $C_{20}H_{24}N_7O$ ($M+H$)⁺: m/z = 378,2; Encontrado: 378,2.

Paso 9: 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-2-{1-[(2S)-2-hidroxipropilo]azetidina-3-il}-3-metoxi-6-metilbenzonitrilo

El 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-2-azetidina-3-il-3-metoxi-6-metilbenzonitrilo bis(trifluoroacetato) (0,074 g, 0,10 mmol) se disolvió en etanol (3,0 ml) y DIPEA (0,071 ml, 0,41 mmoles) y el (S)-(-)-metiloxirano (0,0071 g, 0,12 mmol) se añadió. La reacción se calentó en un tubo sellado a 90°C y se monitorizó mediante LC/MS. Después de calentarse durante 6 horas se purificó la reacción sin estudio diagnóstico por prep HPLC en una columna C-18 eluyendo agua: gradiente de acetonitrilo tamponado pH 10 para producir el compuesto de título como un sólido amorpho blanco (0,018 g, 40%). El producto se aisló como un único enantiómero. CLEM calculado para $C_{23}H_{30}N_7O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 436,2; Encontrado: 436,3. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,09 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,22 (q, $J=7,1$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 4,09-3,83 (m, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,58-3,51 (m, 1H), 3,12-2,95 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,33 (s, 3H) (d, $J=5,9$ Hz, 2H), 1,71 (d, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J=6,2$ Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 316 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-6-cloro-3-etoxi-2-[6-(1-hidroxi-1-metiletilo)piridina-3-il]benzonitrilo



Paso 1. 5-bromo-N-metoxi-N-metilpiridina-2-carboxamida

45 *N,O*-hidrocloruro de dimetilhidroxilamina (500 mg, 5 mmol) se añadió a una mezcla de *N,N,N',N'*-tetrametilo-O-(7-azabenzotriazol-1-il)hexafluorofosfato de uronio (1,400 mg, 3,7 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1,000 μL, 7 mmol) y 5-Bromopiridina-2-ácido carboxílico (500 mg, 2 mmol, Frontier Scientific nº de catálogo B1704) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se completó mediante LC/MS. La reacción se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto se purificó por FCC sobre gel de sílice eluyendo un hexano: EtOAc (0-30%) de gradiente para dar 5-bromo-N-metoxi-metilpiridina-2-carboxamida aceite claro (0,50 g, 60%). CLEM calculado para $C_8H_{10}BrN_2O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 244,9, 246,9; Encontrado: 244,9, 246,9.

55 *Paso 2. 1-(5-Bromopiridina-2-il)etanona*

Cloruro de metilmagnesio 3,0 M en THF (0,5 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de 5-bromo-N-metoxi-N-metilpiridina-2-carboxamida (200 mg, 0,8 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C. Después de agitarse durante 1 hora a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con 1 N NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄, se concentró para dar el producto bruto 1-(5-Bromopiridina-2-il) (0,15 g, 90%). CLEM calculado para C_7H_7BrNO ($M+H$)⁺: m/z = 199,9, 201,9; Encontrado: 199,9, 201,9.

Paso 3. 2-(5-Bromopiridina-2-il)propano-2-ol

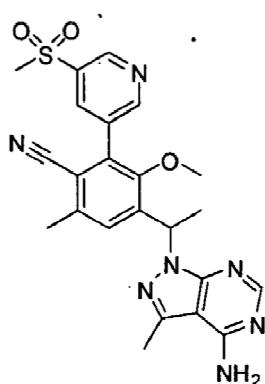
Cloruro de metilmagnesio 3,0 M en THF (0,3 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de 1-(5-Bromopiridina-2-il) (100 mg, 0,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C. Después de agitarse durante 1 h a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con 1 N NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄, se concentró para dar 2-(5-Bromopiridina-2-il)propano-2-ol (0,1 g, 100%). CLEM calculado para C₈H₁₁BrNO (M+H)⁺: m/z = 215,9, 217,9; Encontrado: 215,8, 217,8.

Paso 4. [6-(1-hidroxi-1-metiletilo)piridina-3-il]ácido borónico

Una mezcla de 2-(5-Bromopiridina-2-il)propano-2-ol (70 mg, 0,3 mmol), 4;4,5',4',5',5'-octametilo-[2,2']bi[[1,3,2] dioxaborolanilo] (90 mg, 0,36 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (10 mg, 0,01 mmol) y acetato de potasio (100 mg, 1 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) Se calentó a 120°C. Durante la noche, la reacción se completó mediante LC/MS, se concentró al vacío para dar el ácido [6-(1-hidroxi-1-metiletilo)piridina-3-il] borónico bruto. CLEM calculado para C₈H₁₃BNO₃ (M + H)⁺: m/z = 182,1; Encontrado: 182,1.

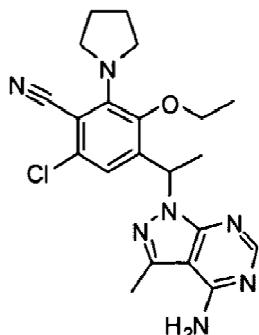
Paso 5. 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-6-cloro-3-1-hidroxi-1-metiletilo)piridina-3-il]benzonitrilo bis (2,2,2-trifluoroacetato)

Se añadió carbonato sódico (10 mg, 0,09 mmol) en agua (0,5 ml) a una mezcla de 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-2-bromo-6-cloro-3-etoxibenzonitrilo (20 mg, 0,04 mmol, intermedio racémico del Ejemplo 43, Paso 5) y [6-(1-hidroxi-1-metiletilo)piridina-3-il]ácido borónico (12 mg, 0,069 mmol, Ejemplo 306, Paso 4) en acetonitrilo (1 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ y se añadió complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), con diclorometano (1:1) (2 mg, 0,002 mmol). La reacción se desgasificó con N₂ y se calienta a 100°C durante 1 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó sin tratamiento por HPLC de preparación en una columna C-18 eluyendo un agua; gradiente de acetonitrilo tamponado con TFA para producir el compuesto de título como un sólido blanco amorfó. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para C₂₅H₂₇CIN₇O₂ (M+H)⁺: M/z = 492,1; Encontrado: 492,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,96 (dd, J=8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,36 (q, J=7,0 Hz, 1H), 3,52-3,40 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,80 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,48 (d, J=2,3 Hz, 6H), 0,88 (t, J=7,0 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 317. 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-3-metoxi-6-metilo-2-[5-(metilo-sulfonilo)piridina-3-il]benzonitrilo

Usando procedimientos análogos al Ejemplo 314, pero usando yoduro de metilo en lugar de yoduro de etilo en el Paso 3, se preparó 4-acetilo-2-yodo-3-metoxi-6-metilbenzonitrilo y usando 3-(methylsulfonilo)-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en lugar del {6-[dimetilamino]carbonilo}piridina-3-il]ácido borónico (intermedio racémico del Paso 4), el compuesto de título 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-3-metoxi-6-metilo-2-[5-(methylsulfonilo)piridina-3-il]benzonitrilo. El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para C₂₃H₂₄N₇O₃S (M+H)⁺: m/z = 478,1; Encontrado: 478,2. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 9,24 (d, J=2,2 Hz, 1H), 9,03 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,59 (t, J=2,1 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,56 (q, J=7,1 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,98 (d, J=7,1 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 318 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-6-cloro-3-etoxi-2-pirrolidina-1-ilbenzonitrilo



Paso 1. 4-acetilo-6-cloro-3-etoxi-2-yodobenzonitrilo

El 4-acetilo-6-cloro-3-etoxi-2-yodobenzonitrilo se preparó por métodos análogos descritos en el Ejemplo 43, Paso 1 y Paso 2, pero usando *N*-yodosuccinimida. CLEM calculado para $C_{11}H_{10}ClNO_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 349,9; encontrado: 350,0

Paso 2. 4-acetilo-6-cloro-3-etoxi-2-pirrolidina-1-ilbenzonitrilo

El 4-acetilo-6-cloro-3-etoxi-2-yodobenzonitrilo (0,20 g, 0,57 mmol) se combinó con pirrolidina (0,052 ml, 0,63 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,0 ml) con carbonato de cesio (0,19 g, 0,57 mmol) y se calentó a 120°C en un tubo sellado. Después de calentarse durante 18Hrs la reacción se dejó enfriar, se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto bruto como un aceite oscuro. El producto se purificó mediante FCC sobre gel de sílice eluyendo con gradiente de hexano: acetato de etilo para dar 4-acetilo-6-cloro-3-etoxi-2-pirrolidina-1-ilbenzonitrilo en forma de un aceite (0,045 g, 27%). CLEM calculado para $C_{15}H_{18}ClN_2O_2$ ($M+H$)⁺: M/z = 293,1; encontrado 293,1.

Paso 3. 6-cloro-3-etoxi-4-(1-hidroxietilo)-2-pirrolidina-1-ilbenzonitrilo

El 4-acetilo-6-cloro-3-etoxi-2-pirrolidina-1-ilbenzonitrilo (0,045 g, 0,15 mmol) se disolvió en metanol (3 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió tetrahidroborato sódico (0,0058 g, 0,15 mmol) y la reacción se controló mediante LC/MS. Después de agitarse durante 1 h, la reacción se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua, bicarbonato de sodio, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio para dar crudo 6-cloro-3-etoxi-4-(1-hidroxietilo)-2-pirrolidina-1-ilbenzonitrilo en forma de un aceite transparente (0,045 g, 100%). CLEM calculado para $C_{15}H_{20}ClN_2O_2$ ($M+H$)⁺: M/z = 295,1; encontrado 295,1.

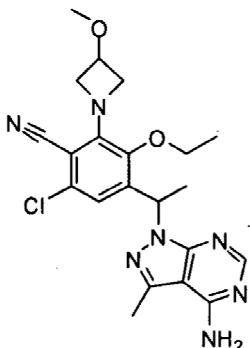
Paso 4 6-cloro-4-(1-cloroetilo)-3-etoxil-pirrolidina-1-ilbenzonitrilo

El 6-cloro-3-etoxi-4-(1-hidroxietilo)-2-pirrolidina-1-ilbenzonitrilo (0,045 g, 0,15 mmol) se recogió en cloruro de metíleno (3,0 ml) y *N,N*-dimetilformamida (0,002 ml, 0,03 mmol) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cloruro de tionilo (0,017 ml, 0,23 mmol) y la reacción se controló mediante LC/MS. Después de agitarse durante 2 horas, la reacción se completó. La reacción se recogió después en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 6-cloro-4-(1-cloroetilo)-3-etoxi-2-pirrolidina-1-ilbenzonitrilo bruto como un aceite amarillo (0,048 g, 100%). CLEM calculado para $C_{15}H_{19}Cl_2N_2O$ ($M+H$)⁺: m/z = 313,1; encontrado 313,1.

Paso 5. 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-6-cloro-3-etoxi-2-ilbenzonitrilo

Se combinó 6-cloro-4-(1-cloroetilo)-3-etoxi-2-pirrolidina-1-ilbenzonitrilo (0,048 g, 0,15 mmol, mezcla racémica) con 3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (0,034 g, 0,23 mmol) y carbonato de cesio (0,10 g, 0,31 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3,0 ml) y se calentó en un baño de aceite a 85°C. Después de calentarse durante 18 horas, la reacción se había completado. La reacción en bruto se purificó sin preparación por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo agua: gradiente de acetonitrilo pH 10 para producir el compuesto de título como un sólido amorfo blanco (0,012 g, 18%). El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para $C_{21}H_{25}ClN_7O$ ($M+H$)⁺: m/z = 426,1; encontrado 426,1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,25 (q, J=7,1 Hz, 1H), 3,71 (dp, J=15,7, 8,1, 7,2 Hz, 4H), 3,49-3,35 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,00-1,76 (m, 4H), 1,70 (d, J=7,1 Hz, 3H), 1,34 (t, J=7,0 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 319 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidina-1-il)etilo]-6-cloro-3-etoxi-2-(3-metoxiazetidina-1-il)benzonitrilo



5

10

15

Paso 1 4-acetilo-6-cloro-3-etoxi-2-(3-metoxiazetidina-1-il)benzonitrilo

A una mezcla de 4-acetilo-6-cloro-3-etoxi-2-yodobenzonitrilo (50 mg, 0,1 mmol, Ejemplo 318, Paso 1), 3-metoxiacetidina (21 mg, 0,17 mmol, Chem-Impex nº de catálogo 20140) y carbonato de cesio (70 mg, 0,21 mmoles) en 1,4-dioxano (4 ml) se le añadió (9,9 dimetilo 9H xanteno 4,5-diil)bis(difenilfosfina) (40 mg, 0,07 mmol) y tris(dibencildenacetona)dipaladio(0) (60 mg, 0,07 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂. La reacción se calentó a 80°C durante 2 horas y se monitorizó mediante LC/MS. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto se purificó mediante FCC sobre gel de sílice eluyendo gradiente (hexanos: EtOAc 0-70%) para dar 4-acetilo-6-cloro-3-etoxi-2-(3-metoxiazetidina-1-il)benzonitrilo como aceite transparente (0,030 g, 70%). CLEM calculado para C₁₅H₁₈CIN₂O₃ (M+H)⁺: M/z = 309,1; encontrado: 309,1.

Paso 2 6-cloro-3-etoxi-4-(1-hidroxietilo)-2-(3-metoxiazetidina-1-il)benzonitrilo

4-Acetilo-6-cloro-3-etoxi-2-(3-metoxiazetidina-1-il)benzonitrilo (30 mg, 0,1 mmol en metanol (5 ml) enfriado a 0°C y tetrahidroborato sódico (5,5 mg, 0,14 mmol) se añadió. La reacción se agitó durante 1 h a 0°C. La reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica combinada se lavó con agua y NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ se filtró y se concentró para dar 6-cloro-3-etoxi-4-(1-hidroxietilo)-2-(3-metoxiazetidina-1-il)benzonitrilo bruto (0,030 g, 100%). CLEM calculado para C₁₅H₂₀CIN₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 311,1; encontrado: 311,1.

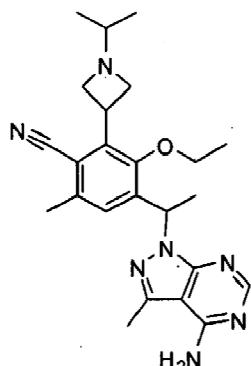
Paso 3. 6-Cloro-4-(1-cloroetilo)-3-etoxi-2-(3-metoxiazetidina-1-il)benzonitrilo

Se disolvió 6-cloro-3-etoxi-4-(1-hidroxietilo)-2-(3-metoxiazetidina-1-il)benzonitrilo (30 mg, 0,1 mmol) (mezcla racémica) en cloruro de metileno (5 ml) y N,N-dimetilformamida (100 µL, 1 mmol). Cloruro de tionilo (18 µL, 0,24 mmol) se añadió gota a gota a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre Na₂HCO₄, se filtró y se concentró para dar el 6-cloro-4-(1-cloroetilo)-3-etoxi-2-(3-metoxiazetidina-1-il)benzonitrilo (0,030 g, 100%) bruto. CLEM calculado para C₁₅H₁₉Cl₂N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 329,1; encontrado: 329,1.

Paso 4 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-6-cloro-3-etoxi-2-(3-metoxi-1-il)benzonitrilo

Se añadió carbonato de cesio (50 mg, 0,2 mmol) a una mezcla de 3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (16 mg, 0,10 mmol) y 6-cloro-4-(1-cloroetilo)-3-etoxi-2-(3-metoxiazetidina-1-il)benzonitrilo (30 mg, 0,09 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL, 40 mmol) y la reacción se agitó a 80°C durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el producto crudo. El producto se purificó mediante HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo agua: gradiente de acetonitrilo pH 10 para producir el compuesto de título en forma de un sólido amorfó blanco (0,007 g, 20%). El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calculado para C₂₁H₂₅CIN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 442,1; encontrado: 442,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,18 (d, J=1H), 4,13 (m, 2H), 3,81-3,62 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,55 (m, 3H), 1,69 (d, J=7,1 Hz, 3H), 1,35 (t, J=7,0 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 320 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-3-etoxi-2-(1-isopropilazetidina-3-il)-6-metilbenzonitrilo



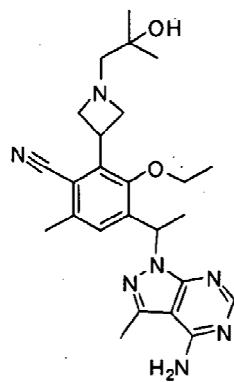
Paso 1: 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-2-azetidina-3-il-3-etoxi-6-metilbenzonitrilo Bis(trifluoroacetato)

Usando los métodos descritos en el Ejemplo 315 pero usando yoduro de etilo en la Paso 3, en lugar de yoduro de metilo, se preparó el 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-2-azetidina-3-il-3-etoxi-6-metilbenzonitrilo. CLEM calculado para $C_{21}H_{26}N_7O$ ($M+H$)⁺: m/z = 392,2; encontrado: 392,2.

Paso 2. 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1il)etilo]-3-etoxi-2-(1-isopropilazetidina-3-6-metilo-benzonitrilo)

A una mezcla de 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-2-azetidina-3-il-3-etoxi-6-metilbenzonitrilo (70 mg, 0,2 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió acetona (0,1 ml, 2 mmol) y cianoborohidruro sódico (17 mg, 0,27 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se completó mediante LC/MS. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo agua: gradiente de acetonitrilo pH 10 para producir el compuesto de título como un sólido amorpho blanco (0,030 g, 40%). El producto se aisló como una mezcla racémica. CLEM calcula para $C_{24}H_{32}N_7O$ ($M+H$)⁺: m/z = 434,2; encontrado: 434,3. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,17 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,37 (q, $J=7,1$ Hz, 1H), 4,17-3,98 (m, 4H), 3,90-3,71 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,46 (s, 4H), 1,84 (d, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,42 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,03 (dd, $J=6,2, 1,4$ Hz, 6H).

Ejemplo de Referencia 321 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-3-etoxi-2-[1-(2-2-metilo-propilo)azetidina-3-il]-6-metilbenzonitrilo



El 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-2-azetidina-3-il-3-etoxi-6-metilbenzonitrilo (0,049 ml, 0,28 mmol) y oxirano, 2,2-dimetilo-(0,018 ml, 0,21 mmoles) de trifluoroacetato (0,055 g, 0,14 mmol, producto intermedio quirral del Ejemplo 320, Paso 1) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 95°C y se dejó agitar durante una noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó sin preparación por HPLC preparativa en una columna C-18 eluyendo agua: acetonitrilo tamponado pH 10 para producir el compuesto de título como un sólido amorpho blanco (0,035 g, 50%). El producto se aisló como un único enantiómero. CLEM calculado para $C_{25}H_{34}N_7O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 464,3; encontrado: 464,3. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,21 (q, $J(M, 2H)$, 3,15 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (bs, 2H), 1,70 (d, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,30 (t,

J=6,9 Hz, 3H), 1,04 (s, 6H).

Ejemplo de Referencia 322 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-3-etoxi-2-[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)azetidina-3-il]-6-metilbenzonitrilo

5

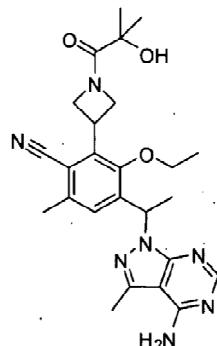
10

15

20

25

30



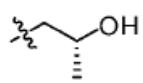
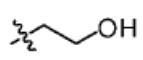
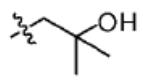
El 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-2-azetidina-3-il-3-etoxi-6-metilbenzonitrilo (0,075 g, 0,10 mmol, intermedio quiral del Ejemplo 320, Paso 1) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (3,0 ml) y DIPEA (0,089 ml, 0,51 mmol) y el ácido propanoico, 2-hidroxi-2-metilo-(0,013 g, 0,12 mmol) y *N,N,N',N'*-tetrametilo-O-(7-azabenzotriazol-1-il) hexafluorofosfato de uronio (0,058 g, 0,15 mmol) se añadieron. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se completó mediante LC/MS. El producto se purificó sin preparación por HPLC preparativa en una columna C-18 que eluye agua: gradiente de acetonitrilo tamponado a pH 10 para producir el compuesto de título como un sólido amorfó blanco (0,025 g, 51%). El producto se aisló como un único enantiómero. CLEM calculado Para $C_{25}H_{32}N_7O_3$ ($M+H$) $^+$: m/z = 478,2; encontrado: 478,2. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,10 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,24 (q, J =6,8Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,90-4,75 (m, 1H), 4,73-4,58 (m, 1H), 4,39 (p, J =8,5 Hz, 1H), 4,30 a 4,5 (m, 2H), 3,75 (d, J =7,1 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,72 (d, J =6,9 Hz, 3H), 1,35 (t, J =6,1 Hz, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

Compuestos sintetizados

35

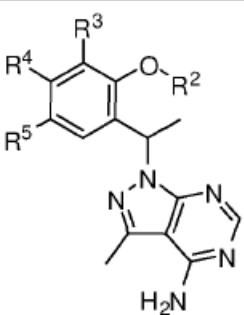
Los procedimientos experimentales para los Ejemplos de compuestos 326-344 se resumen en las Tablas 7 y 8.

Tabla 7

Ej. Nº	Nombre	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Sal	Proc. ¹
326*	4-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ethyl]-3-etoxi-2-{1-[(2S)-2-hidroxipropil]azetidin-3-il}-6-metilbenzonitrilo ³	Et	CN	C ₃			321
327*	4-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ethyl]-3-etoxi-2-[1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il]-6-metilbenzonitrilo ³	Et	CN	C ₃			320
328*	4-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ethyl]-2-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)azetidin-3-il]-3-metox-6-metilbenzonitrilo ³	C ₃	CN	C ₃			315

¹Sintetizado de acuerdo con el procedimiento experimental indicado;
²Compuesto aislado como una mezcla racémica;
³Compuesto aislado como un enantiómero individual.
*Ejemplo de referencia.

Tabla 8



(continuación)

Ej. Nº	Nombre	R ²	R ⁴	R ⁵	R ³	Sal	Proc. ¹
5 329*	4-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3-etoxi-2-pirimidin-5-ilbenzonitrilo ²	Et	CN	Cl		TFA	43
10 330*	5-{3-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenil}-nicotinonitrilo ³	Et	CN	Cl		TFA	43
15 331*	5-{3-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenil}-N,N-dimetilnicotinamida ³	Et	CN	Cl			43
20 332*	4-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3-metoxi-2-[5-(metilsulfonil)piridin-3-il]benzonitrilo ³	Me	CN	Cl			313
25 333*	5-{3-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenil}-N-metilpiridina-2-carboxamida ²	Et	CN	Cl			43
30 334*	4-{3-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenil}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida ³	Et	CN	Cl			43
35 335*	4-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-3-etoxi-6-metil-2-[5-(metilsulfonil)piridin-3-il]benzonitrilo ³	Et	CN	C ₃			314
40 336*	4-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3-etoxi-2-[6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il]benzonitrilo ²	Et	CN	Cl			43
45 337*	4-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3-etoxi-2-[6-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il]benzonitrilo ²	Et	CN	Cl			43
50 338*	4-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3-etoxi-2-[6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il]benzonitrilo ²	Et	CN	Cl			43

(continuación)

Ej. Nº	Nombre	R ²	R ⁴	R ⁵	R ³	Sal	Proc. ¹
339*	4-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ethyl]-6-cloro-3-etoxi-2-[5-(1,3-oxazol-2-il)piridin-3-il]benzonitrilo ²	Et	CN	Cl			43
340*	4-[3-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ethyl]-6-ciano-2-etoxi-5-metilfenil]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida ³	Et	CN	C ₃			314
341*	4-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ethyl]-6-cloro-3-etoxi-2-[3-(metoximetil)azetidin-1-il]benzonitrilo ²	Et	CN	Cl			321
342*	1-[3-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ethyl]-5-cloro-6-ciano-2-etoxifenil]-azetidina-3-carbonitrilo ²	Et	CN	Cl			319
343*	4-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ethyl]-3-etoxi-6-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzonitrilo ²	Et	CN	C ₃			314
344*	5-[3-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ethyl]-6-ciano-2-metoxi-5-metilfenil]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida ³	Me	CN	C ₃			317

¹Sintetizado de acuerdo con el procedimiento experimental indicado;²Compuesto aislado como una mezcla racémica;³Compuesto aislado como un enantiómero individual.

*Ejemplo de referencia.

Datos analíticos

1H RMN (Varian InovA₅₀0 espectrómetro, un Mercury 400 espectrómetro, o un Varian (o Mercurio) 300 Espectrómetro) y los datos espectrales de masas de CLEM (MS) para los compuestos de los Ejemplos 326-344 se proporcionan en la Tabla 9

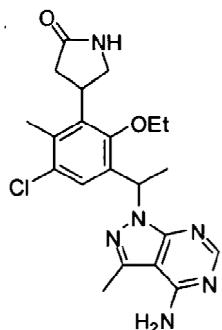
Tabla 9

	Nº ej.	MS [M+H] ⁺	Solvente	MHz	Espectro ¹ H RMN
5	329	435,1	DMSO- <i>d</i> ₆	500	¹ H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,33 (s, 1H), 9,04 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,36 (q, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 3,56 (td, <i>J</i> =14,1, 7,0 Hz, 1H), 3,39 (dq, <i>J</i> =14,1, 6,9 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,81 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H), 0,94 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H).
10	330	459,1	DMSO- <i>d</i> ₆	500	¹ H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,18 (d, <i>J</i> =1,9 Hz, 1H), 9,03 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 8,63 (t, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,38 (q, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 3,56-3,44 (m, 1H), 3,43-3,33 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,83 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H), 0,92 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H).
15	331	505,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	¹ H RMN (300 MHz, dmso) δ 8,77 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 8,73 (d, <i>J</i> =1,9 Hz, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> =3,9 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 6,33 (d, <i>J</i> =7,4 Hz, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,79 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H), 0,91 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H).
20	332	498,1	DMSO- <i>d</i> ₆	500	¹ H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,21 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 9,11 (d, <i>J</i> =1,9 Hz, 1H), 8,58 (t, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,34 (q, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,81 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 3H).
25	333	491,1	CD ₃ OD	300	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,80 (d, <i>J</i> =1,9 Hz, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> =10,3 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 6,47 (q, <i>J</i> =7,2 Hz, 1H), 3,64-3,38 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,93 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 3H), 1,01 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H).
30	334	505,2	CD ₃ OD	300	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,80 (d, <i>J</i> =5,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> =3,4 Hz, 2H), 7,71 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 6,47 (m, <i>J</i> =7,1 Hz, 1H), 3,69-3,42 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,92 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 3H), 1,07 (t, <i>J</i> =6,9 Hz, 3H).
35	335	492,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	¹ H RMN (300 MHz, dmso) δ 9,16 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 9,07 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 8,54 (t, <i>J</i> =2,1 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,34 (q, <i>J</i> =7,1 Hz, 1H), 3,57-3,42 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,30 a 3,19 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,79 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 3H), 0,90 (t, <i>J</i> =6,9 Hz, 3H).
40	336	516,1	DMSO- <i>d</i> ₆	300	¹ H RMN (300 MHz, dmso) δ 8,99 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1H), 8,42 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 8,31 (dd, <i>J</i> =8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,35 (q, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 3H), 3,64-3,47 (m, 1H), 3,44-3,33 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,80 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 3H), 0,94 (t, <i>J</i> =6,9 Hz, 3H).
45	337	515,2	DMSO- <i>d</i> ₆	400	¹ H RMN (400 MHz, dmso) δ 8,78 (dd, <i>J</i> =2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,12-8,8 (m, 2H), 8,04 (dd, <i>J</i> =8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,35 (q, <i>J</i> =7,1 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,44 (ddd, <i>J</i> =57,4, 9,1, 7,0 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,80 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 3H), 0,93 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H).
50	338.	516,2	CD ₃ OD	300	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,93 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 8,29 (dd, <i>J</i> =8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,49 (q, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 3,72-3,55 (m, 1H), 3,55-3,40 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,94 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 3H), 1,04 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H).
55					

(continua)

	Nº ej.	MS [M+H]⁺	Solvente	MHz	Espectro ¹H RMN
5	339	501,2	DMSO- <i>d</i> ₆	400	¹ H RMN (400 MHz, dmso) TM 9,27 (d, <i>J</i> =2,1 Hz, 1H), 8,88 (d, <i>J</i> =2,1 Hz, 1H), 8,56 (t, <i>J</i> =2,1 Hz, 1H), 8,36 (d, <i>J</i> =0,7 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> =0,7 Hz, 1H), 6,36 (q, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 3,55 (dd, <i>J</i> =9,1, 7,0 Hz, 1H), 3,47 - 3,33 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,80 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 3H), 0,91 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H).
10	340	485,2	CD ₃ OD	300	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD) TM 8,77 (dd, <i>J</i> =5,1, 0,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,76 (dd, <i>J</i> =1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> =5,1, 1,7 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,46 (q, <i>J</i> =7,1 Hz, 1H), 3,63 - 3,39 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,92 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 3H), 1,04 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H).
15	341	456,2	DMSO- <i>d</i> ₆	500	¹ H RMN (500 MHz, DMSO) TM 8,11 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,18 (q, <i>J</i> =6,9 Hz, 1H), 4,37 (q, <i>J</i> =8,4 Hz, 2H), 4,08 - 3,97 (m, 2H), 3,82 - 3,62 (m, 2H), 3,51 (d, <i>J</i> =6,5 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,90 - 2,77 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,69 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H), 1,34 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H).
20	342	437,1	CD ₃ OD	300	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD) TM 8,13 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,30 (q, <i>J</i> =7,2 Hz, 1H), 4,63 (t, <i>J</i> =8,6 Hz, 2H), 4,46 (ddd, <i>J</i> =8,3, 6,0, 1,9 Hz, 2H), 3,94 - 3,56 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,78 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 3H), 1,41 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H).
25	326	450,3	DMSO- <i>d</i> ₆	300	¹ H RMN (300 MHz, dmso) TM 8,09 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,21 (q, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 4,41 (bs, 1H), 4,02 (m, <i>J</i> =20,9 Hz, 3H), 3,81 - 3,47 (m, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,34 (s, 5H), 1,70 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 3H), 1,31 (t, <i>J</i> =6,9 Hz, 3H), 1,00 (d, <i>J</i> =6,2 Hz, 3H).
30	343	417,3	CD ₃ OD	300	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD) TM 8,12 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,39 (q, <i>J</i> =7,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,60 - 3,41 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,84 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H), 1,14 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H).
35	327	436,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	¹ H RMN (300 MHz, dmso) TM 8,09 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,21 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 4,39 (t, <i>J</i> =5,4 Hz, 1H), 4,10 - 3,81 (m, 3H), 3,69 (dt, <i>J</i> =15,5, 7,8 Hz, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,12 - 2,97 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,45-2,38 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,70 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 3H), 1,31 (t, <i>J</i> =6,9 Hz, 3H).
40	344	471,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	¹ H RMN (300 MHz, dmso) TM 8,67 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (dd, <i>J</i> =8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,32 (q, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,79 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H).
45	328	450,2	DMSO- <i>d</i> ₆	300	¹ H RMN (300 MHz, dmso) TM 8,08 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,21 (q, <i>J</i> =6,9 Hz, 1H), 4,04 (s, 1H), 4,03 - 3,91 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,15 - 3,02 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (s, 2H), 1,70 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 3H), 1,03 (s, 6H).

50 Ejemplos 310 y 311. diastereoisómeros de 4-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenilo}pirrolidina-2-ona



Paso 1. 1-(5-cloro-2-etoxy-3-yodo-4-metilfenilo)etanol

El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 212, Paso 4 (mezcla racémica), usando 1-(5-cloro-2-etoxy-3-yodo-4-metilfenilo)etanona en lugar de *terc*-butilo 3-(3-acetilo-5-cloro-6-ciano-2-etoxyfenilo)azetidina-1-carboxilato como material inicial con un rendimiento del 94% como una mezcla 96:4 de enantiómeros (TA=3,56 min y 4,28 min, columna Chiral Technologies ChiralPak AD-H de, 20 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micras, eluyendo con etanol al 5% en hexanos a 1 ml/min). CLEM para $C_{11}H_{13}ClO$ ($M+(OH)^+$): m/z = 323,0; encontrado: 322,9.

10 Paso 2. 1-[1-(5-cloro-2-etoxy-3-yodo-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina

El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 212, Paso 5, usando 1-(5-Cloro-2-etoxy-3-yodo-4-metilfenilo)etanol (mezcla 96: 4 del Paso 1) en lugar de *terc*-butilo 3-[3-cloro-2-ciano-6-etoxy-5-(1-hidroxietilo)fenilo]azetidina-1-carboxilato como el material inicial con un rendimiento del 32% como un enantiómero sencillo (pico 1 deseado, tiempo de retención=3,39 min, columna ChiralPak IA, 20 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micras, eluyendo con etanol al 3% en hexanos a 18 ml/min). CLEM para $C_{17}H_{20}ClIN_5O$ ($M+H^+$): m/z = 472,0; encontrado: 472,0.

20 Paso 3. Metilo (2*E*)-3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-Etocio-6-metilfenilo}acrilato

Una suspensión de 1-[1-(5-cloro-2-etoxy-3-yodo-4-metilfenilo)etilo]-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina (pico 1 isómero individual del Paso 2) (0,61 g, 1,3 mmol) en acetonitrilo (7,4 ml) en un tubo sellado se desgasificó con nitrógeno y se trató con trifenilfosfina (0,048 g, 0,18 mmol), acrilato de metilo (0,41 ml, 4,5 mmol) y acetato de paladio (0,029 g, 0,13 mmol) seguido de trietilamina (0,54 ml, 3,9 mmol) y se calienta a 100°C durante 1 h 6. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y los sólidos se lavaron con acetonitrilo. El filtrado se concentró hasta un residuo. El material bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida utilizando acetato de etilo (conteniendo metanol al 3%) en hexanos (0% -100%) para dar el producto deseado (0,40 g, 72%). CLEM para $C_{21}H_{25}ClN_5O_3$ ($M+H^+$): m/z = 430,2; encontrado: 430,2.

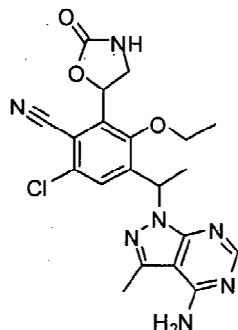
30 Paso 4. Diastereoisómeros de 3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo}-4-nitrobutanoato

Una solución de metilo (2 ml)-3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo}acrilato (0,40 g, 0,93 mmol) en nitrometano (6,3 ml) se trató con 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0,14 ml, 0,93 mmol) y se agitó a 90°C durante 22 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con metanol y se purificó por CLEM preparativa (Columna C18XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%, a un caudal de 60 ml/min). Las fracciones de CLEM se concentraron para eliminar acetonitrilo, se trataron con bicarbonato sódico sólido y se trajeron en acetato de etilo. El acetato de etilo se concentró para dar el producto deseado (0,22 g, 48%) como una mezcla de diastereoisómeros. CLEM para $C_{22}H_{28}ClN_6O_5$ ($M+H^+$): m/z = 491,2; encontrado: 491,2.

45 Paso 5. Los diastereoisómeros de 4-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-1-etoxy-6-metilfenilo}pirrolidina-2-ona

Una solución de 3-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxy-6-metilfenilo}-4-nitrobutanoato de metilo (0,089 g, 0,18 mmol) en metanol (1,3 ml) se trató con hexahidrato de cloruro de níquel (0,087 g, 0,36 mmol) y se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se trató con tetrahidroborato (0,073 g, 1,9 mmol) en cuatro porciones, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1,5 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y diclorometano (25 ml), y se filtró a través de celita. La celita se lavó con diclorometano y el filtrado se transfirió a un embudo de separación. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta el residuo. El residuo bruto se diluyó con metanol y se purificó por CLEM preparativa (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 60 mL/min) para dar el deseado diastereoisómero de pico 1 (16 mg, 21%) y el diastereoisómero de pico 2 (19 mg, 24%). Pico 1 (compuesto 310): 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,21 (q, J (M, 1H), 3,93-3,80 (m, 1H), 3,79-3,67 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 1H)), 2,54 (s, 3H), 2,29 (dd, J=17,3, 8,3 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,70 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,40 (t, J=6,9 Hz, 3H). CLEM para $C_{21}H_{26}ClN_6O_2$ ($M+H^+$): m/z = 429,2; encontrado: 429,2. Pico 2 (compuesto 311): 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,20 (q, J (M, 1H), 3,38-3,56 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,32 (dd, J=17,3, 8,5 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,69 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,39 (t, J=6, 9 Hz, ³H). CLEM para $C_{21}H_{26}ClN_6O_2$ ($M+H^+$): m/z = 429,2; encontrado: 429,2.

Ejemplo 323. 4-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-6-cloro-3-etoxi-2-(2-oxo-1,3-oxazolidina-5-il)benzonitrilo



5

10

15

Paso 1. 4-Acetilo-6-cloro-3-etoxi-2-vinilbenzonitrilo

Se añadió gota a gota una mezcla de 4-acetilo-6-cloro-3-etoxi-2-yodobenzonitrilo (1,3 g, 3,6 mmol), 4,4,5,5-tetrametilo-2-vinilo-1,3,2-dioxaborolano (740 μ L, 4,3 mmol), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dcloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (100 mg, 0,20 mmol) y carbonato de potasio (1,5 g, 11 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (10 ml) se calentó a 80°C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos (0-20%) dio el compuesto deseado, 780 mg, 87%. CLEM calculado para $C_{13}H_{13}ClNO_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 250,1; encontrado: 250,1. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,78 (s, 1H) 6,83 (m, 1H) 6,10 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,22 (m, 3H).

Paso 2. terc-Butilo [2-(3-acetilo-5-cloro-6-ciano-2-etoxyfenilo)-2-hidroxietilo]carbamato

0,2 M de tetróxido de osmio en agua (0,5 ml) se añadió a una solución terc-Butilo [(4-clorobenzoil)oxi]carbamato (Ref. Lawrence Harris, J. Org, 2011, 76, 358- 372). (0,91 g, 3,3 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió 4-acetilo-6-cloro-3-etoxi-2-vinilbenzonitrilo (0,56 g, 2,2 mmol) como una solución en acetonitrilo (10 ml) a la solución de carbamato seguido de la adición de agua (2 ml) y la reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución saturada de disulfito dipotásico 10 M en agua (12 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. La purificación sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexano (0-100%) dio el compuesto deseado en forma de una mezcla racémica, 610 mg, 72%. CLEM calculado para $C_{18}H_{24}ClN_2O_5(M+H)^+$: m/z = 383,1; encontrado: 383,1. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,62 (s, 1H), 7,03 (br s, 1H), 5,68 (br s, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,30 (m, 12 H).

Paso 3. 4-Acetilo-6-cloro-3-etoxi-2-(2-oxo-1,3-oxazolidina-5-il)benzonitrilo

terc-Butilo [2-(3-acetilo-5-cloro-6-ciano-2-etoxyfenilo)-2-hidroxietilo]carbamato (290 mg, 0,76 mmol) (mezcla racémica del Paso 2) se trató con cloruro de hidrógeno de 4,0 M en 1,4-dioxano (6,1 ml) durante 15 minutos y la mezcla se evaporó. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2,3 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,66 ml, 3,8 mmol). *N,N*-carbonildiimidazol (250 mg, 1,5 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a refljo a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó. La purificación sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexano (0-100%) dio el compuesto deseado en forma de una mezcla racémica, 110 mg, 47%. CLEM calculado para $C_{14}H_{14}ClN_2O_4$ ($M+H$) $^+$: m/z = 309,1; encontrado: 309,1. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,00 (s br, 1H), 7,93 (s, 1H), 5,99 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,23 (m, 3H).

Paso 4. 6-Cloro-3-etoxi-4-(1-hidroxietilo)-2-(2-oxo-1,3-oxazolidina-5-il)benzonitrilo

Tetrahidroborato de sodio (19 mg, 0,50 mmol) se añadió a una mezcla de 4-acetilo-6-cloro-3-etoxi-2-(2-oxo-1,3-oxazolidina-5-il)benzonitrilo (100 mg, 0,34 mmol) (mezcla racémica del Paso 3) en metanol (1,6 ml, 38 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se evaporó. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con 1N HCl, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir el compuesto deseado como una mezcla de cuatro diastereómeros, 58 mg, 55%. CLEM calculado para $C_{16}H_{16}ClN_2O_4$ ($M+H$) $^+$: m/z = 311,1; encontrado: 311,1.

Paso 5. 6-Cloro-4-(1-cloroetilo)-3-etoxi-2-(2-oxo-1,3-oxazolidina-5-il)benzonitrilo

A una mezcla de 6-cloro-3-etoxi-4-(1-hidroxietilo)-2-(2-oxo-1,3-oxazolidina-5-il)benzonitrilo (58 mg, 0,19

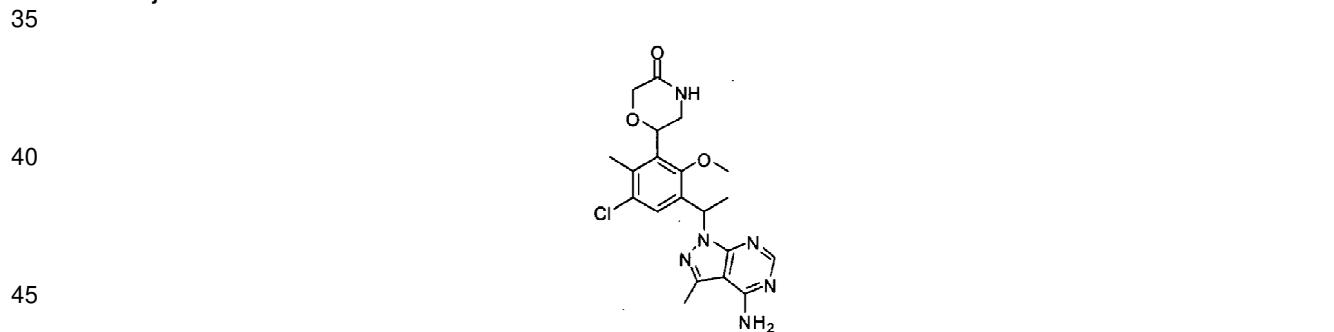
mmol) (mezcla de cuatro diastereómeros del Paso 4), *N,N*-dimetilformamida (36 µL) en cloruro de metíleno (1 ml), cloruro de tionilo (40 µL, 0,56 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos la mezcla se diluyó con cloruro de metíleno, se lavó con bicarbonato sódico saturado, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir el compuesto deseado como una mezcla de cuatro diastereómeros, 55 mg, 91%. CLEM calculado para $C_{14}H_{15}Cl_2N_2O_3$ ($M+H$) $^+$: m/z = 329,0; encontrado: 329,1.

Paso 6. 4-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-6-cloro-3-etoxi-2-(2-oxo-1,3-oxazolidina-5-il)benzonitrilo

- 10 Se añadió carbonato de cesio (0,11 g, 0,34 mmol) a una mezcla de 3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-amina (30 mg, 0,20 mmol) (mezcla de cuatro diastereómeros del Paso 5) en *N,N*-dimetilformamida (0,91 ml) y se agitó durante 10 minutos. A la mezcla se añadió 6-cloro-4-(1-cloroetilo)-3-etoxi-2-(2-oxo-1,3-oxazolidina-5-il)benzonitrilo (56 mg, 0,17 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml) y la reacción se agitó a 90°C durante 1 hora. La purificación por CLEM preparativa (pH 10) mediante RP-HPLC (columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 ml/min) dio los compuestos deseados como Pico 1 (mezcla racémica de dos diastereómeros) CLEM calculado para $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ ($M+H$) $^+$: m/z = 442,1; encontrado: 442,1. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,17 (s, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,92 (m, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,57 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,75 (m, 3H), 1,40 (m, 3H); Pico 2 (mezcla racémica de 2 diastereómeros): CLEM calculado para $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ ($M+H$) $^+$: m/z = 442,1; encontrado: 442,1. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,12 (s, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,96 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,58 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,75 (m, 3H), 1,40 (m, 3H).
- 15
- 20

La purificación quiral del pico 2 (mezcla racémica de dos diastereoisómeros) en Phenomenex Lux Cellulose-1, 21,2 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micras a 18 ml/min utilizando 20% de etanol en hexanos dio pico 3 y pico 4. Pico 3, tiempo de retención=12,22 minutos (enantiómero individual): CLEM calculado para $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ ($M+H$) $^+$: m/z = 442,1; encontrado: 442,1. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,12 (s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,96 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,58 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,75 (m, 3H), 1,40 (m, 3H). El pico 4, tiempo de retención=16,25 minutos (enantiómero individual). CLEM calculado para $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ ($M+H$) $^+$: m/z = 442,1; encontrado: 442,1. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,12 (s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,96 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,58 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,75 (m, 3H), 1,40 (m, 3H).

Ejemplo 324. 6-{3-[1-(4-amino-3-metilo)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilo-fenilo}morfolina-3-ona



50 Paso 1. 1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-vinilfenilo)etanona

Una mezcla de 1-(3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-vinilfenilo)etanona (2,6 g, 9,5 mmol), 4,4,5,5-tetrametilo-2-vinilo-1,3,2-dioxaborolano (1,9 ml, 11 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (400 mg, 0,5 mmol) y carbonato de potasio (4,0 g, 29 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml), y agua (30 ml). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La purificación sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos (0-20%) dio el compuesto deseado, 2,0 g, 94%. CLEM calculado para $C_{12}H_{14}ClO_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 225,1; encontrado: 225,1.

55

60

65

Paso 2. *terc-Butilo* [2-(3-acetilo-5-cloro-2-metoxi-6-metilo-3-vinilfenilo)-2-hidroxietilo]carbamato

0,2 M de tetróxido de osmio en agua (1 ml) se añadió a una solución *terc-Butilo* [(4-clorobenzoil)oxi]carbamato metilo (2,0 g, 7,2 mmol) (Ref. Lawrence Harris, J. Org. 2011, 76, 358-372) en acetonitrilo (22 ml) y se agitó durante 10 minutos. 1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilo-3-vinilfenilo)etanona (1,1 g, 4,8 mmol) como una solución en acetonitrilo (22 ml) se añadió a la solución de carbamato seguido de la adición de agua (5 ml). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución saturada de disulfito dipotásico 10 M

en agua (25 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió agua a la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con solución de bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. La purificación sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexano (0-100%) dio el compuesto deseado en forma de una mezcla racémica, 1,2 g, 69%. CLEM calculado para $C_{17}H_{24}ClNO_5Na$ ($M+Na^+$): m/z = 380,1; encontrado: 380. 1. 1H RMN (5,00 MHz, DMSO- d_6): δ 7,48 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 5,50 (br s, 1H), 5,20 (br s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,32 (s, 9 H). Purificación quiral en ChiralPak AD-H, 20 x 250 mm (Chiral Technologies), tamaño de partícula 5 micras, a un caudal de 18 mL/min utilizando 8% de etanol en hexanos dio el pico 1 (solo enantiómero) (tiempo de retención=9,86 minutos) y pico 2 (solo enantiómero) (tiempo de retención=11,47 minutos).

10 Paso 3. *N*-[2-(3-acetilo-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)-2-hidroxietilo]-2-cloroacetamida

15 *terc-Butilo* [2-(3-acetilo-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)-2-hidroxietilo]carbamato (170 mg, 0,47 mmol) (pico 1 del paso 2) se trató con 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (12 ml) durante 15 minutos. Los disolventes se evaporaron, cloruro de metileno (6 ml) y trietilamina (200 μ L, 1,4 mmol) se añadieron y la mezcla se enfrió a 0°C. cloruro de cloroacetilo (45 μ L, 0,56 mmol) se añadió lentamente y se agitó durante 10 minutos a 0°C. Los disolventes se evaporaron a sequedad. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para dar el residuo bruto en forma de un único enantiómero. CLEM calculado para $C_{14}H_{17}Cl_2NO_4Na$ ($M+Na^+$): m/z = 356,1; encontrado: 356,1.

20 Paso 4. 6-(3-acetilo-5-cloro-1-metoxi-6-metilfenilo)morfolina-3-ona

25 A una solución de *N*-[2-(3-acetilo-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)-2-hidroxietilo]-2-cloroacetamida (170 mg, 0,50 mmol) (enantiómero individual del Paso 3) en tetrahidrofurano (4 ml) se enfrió a 0°C, una mezcla de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral; 39 mg, 1,0 mmol) se añadió y se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar el residuo bruto en forma de un único enantiómero, 61 mg, 41%. CLEM calculado para $C_{14}H_{17}ClNO_4$ ($M+H^+$): m/z = 298,1; encontrado: 298,1.

30 Paso 5. 6-[3-cloro-5-(1-hidroxietilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]morfolina-3-ona

35 A una solución de 6-(3-acetilo-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)morfolina-3-ona (27 mg, 0,090 mmol) (enantiómero único del Paso 4) en metanol (2 ml) se añadió tetrahidroborato de sodio (6,8 mg, 0,18 mmol) a 0°C y se agitó durante 1 hora. La purificación por CLEM preparativa (pH 10) dio el compuesto deseado en forma de una mezcla racémica de dos diastereómeros, 20 mg, 76%. CLEM calculado para $C_{14}H_{17}ClNO_3$ ($M-OH^+$): m/z = 282,1; encontrado: 282,1.

40 Paso 6. 6-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]morfolina-3-ona

45 Una mezcla de cloruro de tionilo (15 μ L, 0,21 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (10,0 μ L) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Una solución de 6-[3-cloro-5-(1-hidroxietilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]morfolina-3-ona (19,0 mg, 0,0634 mmol) (mezcla racémica de dos diastereómeros del Paso 5) en cloruro de metileno (1,0 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir el compuesto deseado en forma de una mezcla racémica de dos diastereómeros, 19 mg, 94%. CLEM calculado para $C_{14}H_{17}ClNO_3$ ($M-Cl^-$): m/z = 282,1; encontrado: 282,1.

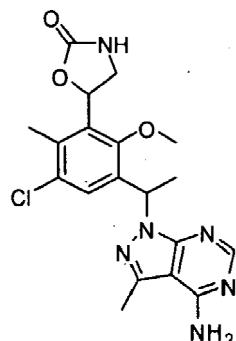
50 Paso 7. 6-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-*i*l)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]morfolina-3-ona

55 Una mezcla de 6-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]morfolina-3-ona (19,0 mg, 0,0597 mmol) (mezcla racémica de dos diastereómeros de paso 6) 3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-amino (11 mg, 0,072 mmol), carbonato de cesio (29 mg, 0,090 mmol) y yoduro de potasio (0,99 mg, 0,006 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,19 ml) se calentó a 140°C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con éter, se lavó con agua, se concentraron y se purificaron por CLEM preparativa (pH 10) mediante RP-HPLC (Columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar 2,5 mg, 10% de pico 1 (solo enantiómero, tiempo de retención 10,15 min): CLEM calculado para $C_{20}H_{24}ClN_6O_3$ ($M+H^+$): m/z = 431,2; encontrado: 431,1, y 2,7 mg, 10% del pico 2 (enantiómero individual, tiempo de retención 10,76 min): CLEM calculado para $C_{20}H_{24}ClN_6O_3$ ($M+H^+$): m/z = 431,2; encontrado: 431,1.

60

65

Ejemplo de Referencia 325. 5-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilo-fenilo]-1,3-oxazolidina-2-ona



5

10

15

Paso 1. 5-(3-Acetilo-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)-1,3-oxazolidina-2-ona

A una solución terc-*Butilo* [2-(3-acetilo-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)-2-hidroxietilo]carbamato metilo (140 mg, 0,40 mmol) (pico 1, enantiómero único de Paso 2, Ejemplo 324) en tetrahidrofurano (2,5 ml), *N,N*-diisopropiletilamina (0,35 ml, 2,0 mmol) y *N,N*-carbonildiimidazol (130 mg, 0,80 mmol). La reacción se calentó a refluxo a 70°C durante 10 minutos. La reacción se evaporó a sequedad. La purificación sobre gel de sílice usando (0-50%) acetato de etilo en hexano dio el compuesto deseado en forma de un único enantiómero, 78 mg, 69%. CLEM calculado para C₁₃H₁₅CINO₄ (M+H)⁺: m/z = 284,1; encontrado: 284,1.

25

Paso 2. 5-[3-cloro-5-(1-hidroxietilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]-1,3-oxazolidina-2-ona

A una solución de 5-(3-acetilo-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)-1,3-oxazolidina-2-ona (21 mg, 0,072 mmol) (enantiómero único del Paso 1) en metanol (1 ml) se añadió tetrahidroborato de sodio (5,5 mg, 0,14 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Se diluyó con metanol y se purificó en CLEM preparativa utilizando tampón de pH 10 para producir el compuesto deseado en forma de una mezcla racémica de dos diastereómeros, 17 mg, 83%. CLEM calculado para C₁₃H₁₅CINO₃ (M-OH)⁺: m/z = 268,1; encontrado: 268,1.

35

Paso 3. 5-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]-1,3-oxazolidina-2-ona

35

Una mezcla de cloruro cianúrico (16 mg, 0,084 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (15 µL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Una solución de 5-[3-cloro-5-(1-hidroxietilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]-1,3-oxazolidina-2-ona (16 mg, 0,056 mmol) (mezcla racémica de dos diastereómeros de Paso 2) en cloruro de metileno (0,3 ml) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cloruro de tionilo (12 µL, 0,17 mmol) Se añadió y se agitó durante 10 min. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir el compuesto deseado en forma de una mezcla racémica de dos diastereómeros, 17 mg, 100%. CLEM calculado para C₁₃H₁₆Cl₂NO₃ (M+H)⁺: m/z = 304,0; encontrado: 304,1.

45

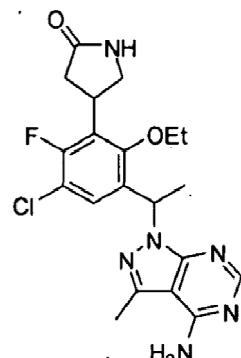
Paso 4. 5-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]-1,3-oxazolidina-2-ona

50

Una mezcla de 5-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]-1,3-oxazolidina-2-ona (17 mg, 0,056 mmol) (mezcla racémica de dos diastereómeros del Paso 3) 3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-amino (10 mg, 0,067 mmol), carbonato de cesio (27 mg, 0,084 mmol) y yoduro de potasio (0,93 mg, 0,0056 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,18 ml) se calentó a 140°C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con éter, se lavó con agua, se concentraron y se purificaron por CLEM preparativa (pH 10) para producir el compuesto deseado en forma de una mezcla racémica de dos diastereómeros, 2,2 mg, 9%; CLEM calculado para C₁₉H₂₂CIN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 417,1; encontrado: 417,1.

55

Ejemplos 345-348. Los diastereoisómeros de 4-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo (3,4-*re*]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenilo]pirrolidina-2-ona

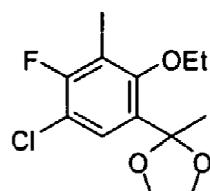


5

10

15

Paso 1. 1-(5-Cloro-2-etoxi-3-yodo-4-metilfenilo)etanol



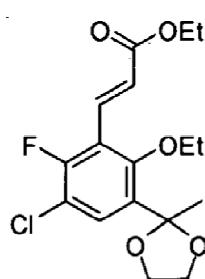
20

25

35

Una solución de 1-(5-cloro-2-etoxi-3-yodo-4-metilfenilo)etanona (20,0 g, 58,4 mmol; Ejemplo 212, paso 1) y 1,2-etanodiol (6,5 ml, 120 mmol) en tolueno (190 ml) se trató con *p*-ácido toluenosulfónico monohidratado (1,1 g, 5,8 mmol). El matraz se equipó con una trampa de Dean-Stark que estaba llena de tamices, y se sometió a refljo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió a solución enfriada con hielo de bicarbonato de sodio saturado (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró hasta un aceite naranja bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo en hexanos (0%-20%) para dar el producto deseado (22 g, 99%). CLEM para C₁₂H₁₄ ClFO₃ (M+H)⁺: m/z = 387,0; encontrado: 386,9.

Paso 2. Etilo (2*E*)-3-[3-cloro-6-etoxi-2-fluoro-5-[(2-metilo-1,3-dioxolano-2-il)fenilo]acrilato



40

45

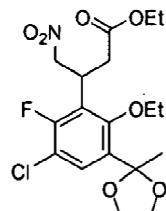
50

Una mezcla de 2-(5-cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-yodofenilo)-2-metilo-1,3-dioxolano (22 g, 58 mmol) (del Paso 1), etilo (2*E*)-3-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)acrilato (16 ml, 70 mmol), y carbonato de potasio (24 g, 170 mmol) en 1,4 dioxano (230 ml) y agua (110 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (2,4 g, 2,9 mmol), se desgasificó con nitrógeno durante otros 10 min, y se calentó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se lavó con acetato de etilo (300 ml). El filtrado se vertió en agua (400 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo adicional (300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron hasta un sólido marrón crudo. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo en hexanos (0% -30%) para dar el producto deseado (20 g, 96%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (d, J=16,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=16,5, 0,9 Hz, 1H), 4,26 (q, J=7,1 Hz, 2H), 4,10-3,99 (m, 2H), 3,91 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,87-3,76 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,44 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,33 (t, J=7,1 Hz, 3H). CLEM para C₁₇H₂₁ClFO₅ (M+H)⁺: m/z = 359,1; encontrado: 359,1.

65

Paso 3. Etilo 3-[3-cloro-6-etoxi-2-fluoro-5-(2-metilo-1,3-dioxolano-2-il)fenilo]-4-nitrobutanoato

5



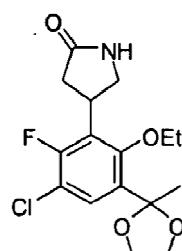
10

Una solución de etilo de (2 *mL*)-3-[3-cloro-6-etoxi-2-fluoro-5-(2-metilo-1,3-dioxolano-2-il)fenilo]acrilato(10 g, 28 mmol) (del Paso 2) en nitrometano (100 ml) se trató con 1,8-diazabiciclo [5.4.0] undec-7-eno (4,6 ml, 31 mmol) y se agitó a 60°C durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron hasta un aceite naranja bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo en hexanos (0% -30%) para dar el producto deseado como una mezcla de enantiómeros (10,4 g, 89%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 4,82 (ddd, *J*=12,5, 7,6, 1,4 Hz, 1H), 4,68 (dd, *J*=12,5, 7,2 Hz, 1H), 4,54-4,40 (m, 1H), 4,15-3,90 (m, 6H), 3,89-3,75 (m, 2H), 2,85 (ddd, *J*=16,0, 8,6, 1,4 Hz, 1H), 2,73 (dd, *J*=16,1, 6,2 Hz, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,47 (t, *J*=7,0,0 Hz, 3H), 1,21 (t, *J*=7,1 Hz, 3H). CLEM para C₁₈H₂₄CIFNO₇ (M+H)⁺: m/z = 420,1; encontrado: 420,1.

Paso 4. Enantiómeros de 4-[3-cloro-6-etoxi-(2-fluoro-5-(2-metilo-1,3-dioxolano-2-il)fenilo]pirrolidina-2-ona

25

30



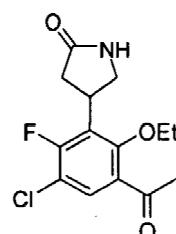
35

Una suspensión de etilo de 3-[3-cloro-6-etoxi-2-fluoro-5-(2-metilo-1,3-dioxolano-2-il)fenilo]-4-nitrobutanoato (1,0 g, 2,4 mmol) (del Paso 3) en etanol (16 ml) se calentó para disolver el sólido. La solución se enfrió de nuevo a temperatura ambiente, se desgasificó con nitrógeno, y se trató con una suspensión de 2,800 Raney Nickel en agua (1,5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con nitrógeno y se hidrogenó con un balón de hidrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se concentró para dar el éster de amino intermedio (0,93 g, 100%). El éster de amino intermedio se disolvió en tolueno (12 ml) y se calentó a 110°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, momento en el que un sólido se precipitó de la solución. Esta mezcla se enfrió a 0°C, se agitó durante 30 min, se filtró, se lavó con tolueno frío, y se secó para dar el producto deseado como una mezcla de enantiómeros (0,61 g, 75%). CLEM para C₁₆H₂₀CIFNO₄ (M+H)⁺: m/z = 344,1; encontrado: 344,1. La mezcla de enantiómeros se separó por HPLC quirial para dar los enantiómeros individuales como pico 1 y el pico 2 (TA=5,39 min y 7,01 min, respectivamente; Phenomenex Lux Cellulose C-1, 21,2 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micras, eluyendo con 20% de etanol en hexanos a 18 ml/min).

50 Paso 5. Enantiómeros de 4-(3-acetilo-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenilo)pirrolidina-2-ona

55

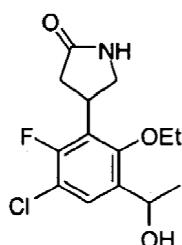
60



Los enantiómeros separados del Paso 4 se procesaron de forma individual para cada uno de los compuestos finales. Una solución de 4-[3-cloro-6-etoxi-2-fluoro-5-(2-metilo-1,3-dioxolano-2-il)fenilo]pirrolidina-2-ona (1,7 g, 5,0 mmol) (a partir del Paso 4) en metanol (17 ml) se trató con cloruro de 6,0 M de hidrógeno en agua (11 ml, 69 mmol) gota a gota y se agitó a 20°C durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a solución de

bicarbonato de sodio saturado enfriada con hielo (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar los productos deseados [desde el pico 1 (1,5 g, 99%); desde el pico 2 (1,5 g, 99%)] que se utilizaron sin purificación adicional. Pico 1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- δ) δ 7,84 (s, 1H), 7,70 (d, J =8,6 Hz, 1H), 4,16-3,99 (m, 1H), 3,83 (q, J =7,0 Hz, 2H), 3,65-3,54 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,33 (dd, J =16,8, 8,4 Hz, 1H), 1,30 (t, J =7,0 Hz, 3H). CLEM para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClFNO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 300,1; encontrado: 300,0. Desde el pico 2: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- δ) δ 7,84 (s, 1H), 7,70 (d, J =8,6 Hz, 1H), 4,13-4,00 (m, 1H), 3,87-3,77 (m, 2H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,31-3,23 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,32 (ddd, J =16,9, 8,4, 1,6 Hz, 1H), 1,30 (t, J =7,0 Hz, 3H). CLEM para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClFNO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 300,1; encontrado: 300,1.

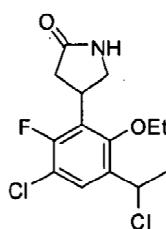
10 Paso 6. *Diastereoisómeros de 4-[3-cloro-6-etoxi-2-fluoro-5-(1-hidroxietilo)fenilo]pirrolidina-2-ona*



25 Los enantiómeros del Paso 5 se procesan de forma individual para cada uno de los productos finales. Una solución de 4-(3-acetilo-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenilo)pirrolidina-2-ona (0,402 g, 1,34 mmol) (del Paso 5) en metanol anhídrido (6,7 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C se trató con tetrahidroborato de sodio (0,10 g, 2,7 mmol) y se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua a 0°C y se vertió en agua (50 ml)/acetato de etilo (100 ml) mientras se agitaba. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y la capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo adicional (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar espumas blancas. El material en bruto se purificó por 30 chromatografía en columna ultrarrápida usando acetonitrilo (que contiene 7% de metanol) en diclorometano (0% - 100%) para dar los productos deseados como mezclas de diastereoisómeros [pico 1 (0,40 g, 99%); pico 2 (0,40 g, 99%)]. Desde el pico 1: CLEM para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClFNO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 302,1; encontrado: 302,0. Desde el pico 2: CLEM para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClFNO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 302,1; encontrado: 302,1.

35

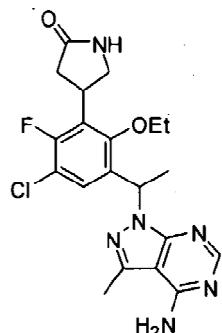
Paso 7. *Diastereoisómeros de 4-[3-cloro-5-(1-chloroethyl)-6-etoxi-2-fluorofenilo]pirrolidina-2-ona*



50 La mezcla de diastereoisómeros del Paso 6 se procesaron cada uno individualmente a los productos finales. Una solución de 4-[3-cloro-6-etoxi-2-fluoro-5-(1-hidroxietilo)fenilo]pirrolidina-2-ona (0,41 g, 1,4 mmol) (del Paso 6) en cloruro de metileno (12 ml) se trató con *N,N*-dimetilformamida (0,011 ml, 0,14 mmol) seguido de cloruro de tionilo (0,21 ml, 2,9 mmol) gota a gota y se agitó a 20°C durante 30 min. Se añadió la mezcla de reacción gota a gota a solución saturada de bicarbonato de sodio enfriada con hielo y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar los 55 productos deseados [de pico 1 (0,38 g, 87%); de pico 2 (0,39 g, 89%)] junto con 17 a 18% del estireno que se formó a partir de la eliminación de cloruro. Estas mezclas se utilizaron sin purificación adicional. Desde el pico 1: CLEM para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{FNO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 320,1; encontrado: 320,0. A partir del pico 2: CLEM para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{FNO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 320,1; encontrado: 320,0.

60

Paso 8. Diastereoisómeros de 4-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxy-6-fluorofenilo]pirrolidina-2-ona



5

10

15

20

25

30

35

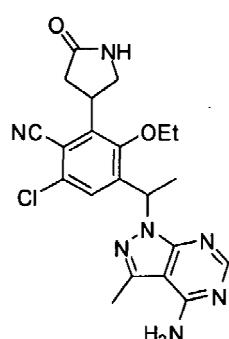
La mezcla de diastereoisómeros a partir del paso 7 se procesaron de forma individual para cada uno de los productos finales. Una mezcla de 4-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-etoxy-2-fluorofenilo]pirrolidina-2-ona (0,36 g, 1,1 mmol) (del paso 7), 3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amino (0,19 g, 1,3 mmol), carbonato de cesio (0,54 g, 1,7 mmol) y yoduro de potasio (18 mg, 0,11 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (7,4 ml) se calentó a 100°C durante 4,5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) para dar una mezcla de diastereoisómeros ((S)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-etoxy-6-fluorofenilo)pirrolidina-2-ona; (R)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-etoxy-6-fluorofenilo)pirrolidina-2-uno; (S)-4-(3-((R)-1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-etoxy-6-fluorofenilo)pirrolidona-2-ona, y (R)-4-(3-((R)-1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-5-cloro-2-etoxy-6-fluorofenilo)pirrolidina-2-ona). La mezcla de diastereoisómeros se purificaron por CLEM preparativa (Columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 60 mL/min) para dar los productos deseados [a partir del pico 1 se aislaron pico A (compuesto 345) (0,13 g, 54%) y pico B (compuesto 346) (0,11 g, 46%); a partir del pico 2 se aislaron pico A (compuesto 347) (0,15 g, 63%) y pico B (compuesto 348) (0,14 g, 55%)]. Compuesto 346: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,52 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,30 (br s, 1H), 6,23 (q, *J*=7,0 Hz, 1H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,88-3,78 (m, 2H), 3,63-3,53 (m, 1H), 3,29-3,20 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,38-2,21 (m, 1H), 1,70 (d, *J*=7,1 Hz, 3H), 1,39 (t, *J*=6,9 Hz, 3H). CLEM para C₂₀H₂₃ClFN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 433,2; encontrado: 433,1. Compuesto 347: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,53 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,26 (br s, 2H), 6,24 (q, *J*=7,0 Hz, 1H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,27-3,22 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,30 (dd, *J*=18,1, 8,6 Hz, 1H), 1,71 (d, *J*=7,1 Hz, 3H), 1,40 (t, *J*=6,9 Hz, 3H). CLEM para C₂₀H₂₃ClFN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 433,2; encontrado: 433,1.

Ejemplos 349-352. Los diastereoisómeros de 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-6-cloruro-3-etoxy-2-(5-oxopirrolidina-3-il)benzonitrilo

40

45

50

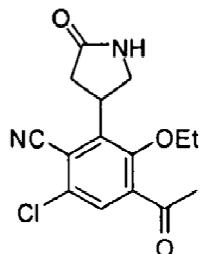


Paso 1. Los enantiómeros de 4-acetilo-6-cloro-3-etoxy-2-(5-oxopirrolidina-3-il)benzonitrilo

55

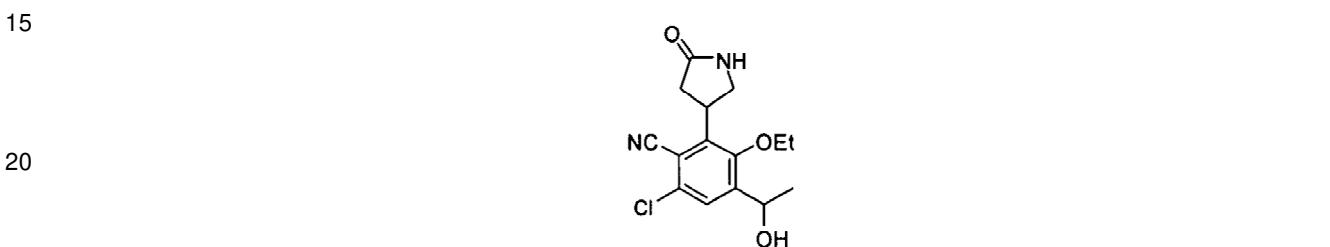
60

65



Una mezcla racémica de 4-(3-acetilo-5-cloro-2-ethoxy-6-fluorophenyl)pyrrolidin-2-one (0,20 g, 0,67 mmol) (del Ejemplo 345, Paso 5) y cianuro de sodio (0,057 g, 1,2 mmol) en dimetilsulfóxido (1,5 ml) se agitó a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (35 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar un residuo bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando éter (que contiene 10% de metanol) en hexanos (0%-100%) para dar el producto deseado (0,15 g, 71%) como una mezcla de enantiómeros. CLEM para $C_{15}H_{16}ClN_2O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 307,1; encontrado: 307,0. La mezcla de enantiómeros se separó por HPLC quirala para dar los enantiómeros individuales como pico 1 y el pico 2 (TA=5,00 min y 10,4 min; Phenomenex Lux Cellulose C-2, 21,2 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micras, eluyendo con 60 % de etanol en hexanos a 18 ml/min).

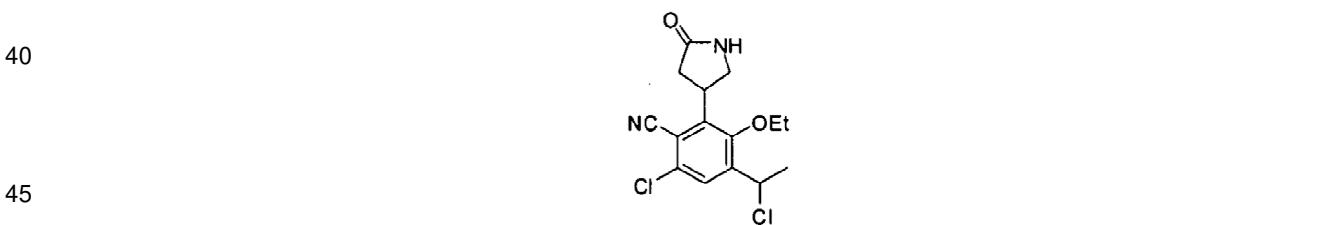
Paso 2. *Diastereoisómeros de 6-cloro-3-ethoxy-4-(1-hidroxietilo)-2-(5-oxopyrrolidina-3-il)benzonitrilo*



25 Los enantiómeros del Paso 1 se procesaron de forma individual para cada uno de los productos finales. Una solución de 4-acetilo-6-cloro-3-ethoxy-2-benzonitrilo-(5-oxopyrrolidina-3-il) (a partir del pico de 1: 0,83 g, 2,7 mmol, de pico 2: 0,86 g, 2,8 mmol) en anhidro metanol (14 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C se trató con tetrahidroborato de sodio (0,20 g, 5,4 mmol) y se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua a 0°C y se vertió en agua (50 ml)/acetato de etilo (100 ml) mientras se agitaba. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y la capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo adicional (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar los productos deseados como mezclas de diastereoisómeros [a partir del pico 1 (0,83 g, 99%); a partir del pico 2 (0,87 g, 99%)]. A partir del pico 1: CLEM para $C_{15}H_{18}ClN_2O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 309,1; encontrado: 309,1. A partir del pico 2: CLEM para $C_{15}H_{18}ClN_2O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 309,1; encontrado: 309,1.

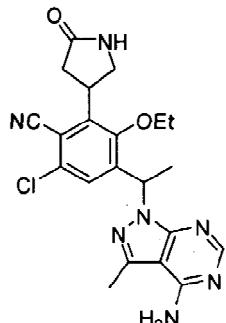
35

Paso 3. *Diastereoisómeros de 6-cloro-4-(1-chloroethyl)-3-ethoxy-2-(5-oxopyrrolidina-3-il)benzonitrilo*



La mezcla de diastereoisómeros del Paso 2 se procesaron individualmente a los productos finales. Una solución de 6-cloro-3-ethoxy-4-(1-hidroxietilo)-2-(5-oxopyrrolidina-3-il)benzonitrilo (del pico de 1: 0,83 g, 2,7 mmol, de pico 2: 0,87 g, 2,8 mmol) en cloruro de metileno (23 ml) se trató con N,N-dimetilformamida (0,021 ml, 0,27 mmol) seguido de cloruro de tionilo (0,490 ml, 6,72 mmol) gota a gota y se agitó a 20°C durante 2 h. Se añadió la mezcla de reacción gota a gota a una solución saturada de bicarbonato de sodio enfriada con hielo y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar los productos deseados como mezclas de diastereoisómeros [de pico 1 (0,85 g, 97%); de pico 2 (0,90 g, 98%)]. Estas mezclas se utilizaron sin purificación adicional. A partir del pico 1: CLEM para $C_{15}H_{17}Cl_2N_2O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 327,1; encontrado: 327,1. A partir del pico 2: CLEM para $C_{15}H_{17}Cl_2N_2O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 327,1; encontrado: 327,1.

Paso 4. Diastereoisómeros de 4-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-6-cloro-3-etoxi-2-(5-oxopirrolidina-3-il)benzonitrilo



5

10

15

La mezcla de diastereoisómeros del Paso 3 se procesaron cada uno de forma individual. Una mezcla de 6-cloro-4-(1-cloroetilo)-3-etoxi-2-(5-oxopirrolidina-3-il)benzonitrilo (del pico de 1: 0,85 g, 2,6 mmol, de pico 2: 0,89 g, 2,7 mmol), 3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amino (0,46 g, 3,1 mmol), carbonato de cesio (1,3 g, 3,9 mmol) y yoduro de potasio (43 mg, 0,26 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (17 ml, 220 mmol) se calentó a 90°C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml)/acetato de etilo (100 ml) y se filtró a través de celita para eliminar los sólidos de color negro. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar espumas blancas. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna usando metanol en diclorometano (0%-20%) para dar los productos deseados como mezclas de diastereoisómeros [de pico 1 (0,49 g, 43%); de pico 2 (0,53 g, 44%)]. El análisis analítico quiral HPLC de los diastereoisómeros de pico 1 reveló una mezcla de cuatro picos en lugar de los dos deseados a la epimerización. El análisis de los diastereoisómeros de pico 2 también reveló cuatro picos. Ambos conjuntos de mezclas se combinaron y se purificaron a través de HPLC quiral para dar cuatro picos individuales (TA=6,41 min, 8,13 min, 9,93 min, 14,4 min; Phenomenex Lux Cellulose C-2, 21,2 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micras, eluyendo con 60% de etanol en hexanos a 18 ml/min). Los compuestos de pico 1 (compuesto 351), pico 2 (compuestos 349), pico 3 (compuesto 352), y el pico 4 (compuesto 350) se ensayaron a continuación en los ensayos del Ejemplo A3 y B2. Compuesto 349: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,30 (br s, 2H), 6,26 (q, *J*=7,0 Hz, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 4,00-3,91 (m, 1H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,74 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,43 (t, *J*=6,9 Hz, 3H). CLEM para C₂₁H₂₃ClN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 440,2; encontrado: 440,2. Compuesto 352: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,30 (br s, 2H), 6,26 (q, *J*=7,0 Hz, 1H), 4,32-4,19 (m, 1H), 3,97-3,82 (m, 2H), 3,67-3,59 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 1H), 2,59-2,52 (m, 3H), 1,73 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,42 (t, *J*=6,9 Hz, 3H). CLEM para C₂₁H₂₃ClN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 440,2; encontrado: 440,2.

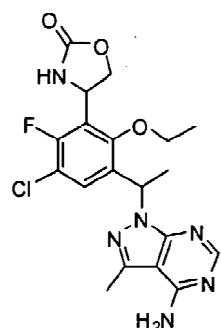
40

Ejemplos 353 y 354. Diastereómeros de 4-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenilo]-1,3-oxazolidina-2-ona

45

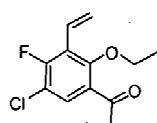
50

55



60

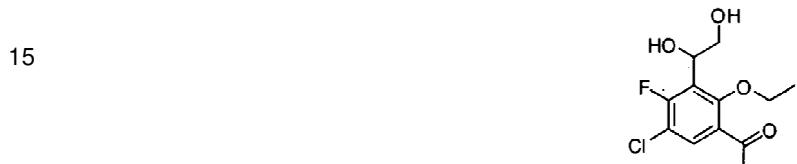
65



Paso 1: 1-(5-cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-vinylfenilo)etanona

Una mezcla de 1-(5-cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-yodofenilo) (13,3 g, 38,8 mmol) (del Ejemplo 139, Paso 1), 4,4,5,5-tetrametilo-2-vinilo-1,3,2-dioxaborolano (7,9 ml, 46 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dcloruropaladio(II), complejo con dclorometano (1:1) (1,0 g, 1,0 mmol) y carbonato de potasio (16 g, 120 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) y agua (100 ml) se calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a TA y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos (0-30%) dio el compuesto deseado, 7,0 g, 74%. CLEM calculado para $C_{12}H_{13}ClFO_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 243,0; encontrado: 243,1.

10 Paso 2: 1-[5-cloro-3-(1,2-dihidroxietilo)-2-etoxi-4-fluorofenilo]etanona



AD-mezcla-alfa (5,8 g, 7,3 mmol) (Aldrich nº 392758) se agitó en *terc*-alcohol butílico (21 ml) con agua (21 ml) durante 15 minutos. Se añadió 1-(5-cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-vinilfenilo)etanona (1,0 g, 4,1 mmol) (del Paso 1) y la suspensión se agitó durante 16 horas. Se añadió sulfito de sodio (6,2 g, 49 mmol) y la suspensión se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. La purificación sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos (0-80%) dio el compuesto deseado en forma de una mezcla racémica, 900 mg, 80%. Purificación quirala en Phenomenex Lux Cellulose C-2, 21,2 x 250 mm (Chiral Technologies), tamaño de partícula de 5 micras, a un caudal de 18mL/min utilizando 20% de etanol en hexanos dio pico 1 (solo enantiómero) (tiempo de retención=7,88 minutos) y el pico 2 (solo enantiómero) (tiempo de retención=11 minutos); el enantiómero deseado era pico 2. CLEM calculado para $C_{12}H_{13}ClFO_3$ ($M-OH$)⁺: m/z = 259,1; encontrado: 259,1.

35 Paso 3: 1-[3-(2-{[terc-Butilo(dimetilo)sililo]oxi}-1-hidroxietilo)-5-cloro-2-etoxi-4-fluorofenilo]etanona



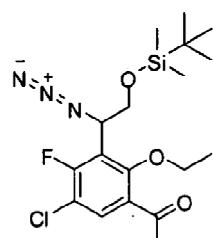
1-[5-Cloro-3-(1,2-dihidroxietilo)-2-etoxi-4-fluorofenilo]etanona (700 mg, 2 mmol) (del Paso 2, el pico 2) se agitó en 1,2 dicloroetano (6 ml) con *N,N*-diisopropiletilamina (4,0 ml, 23 mmol) y una solución 1,0 M de cloruro *terc*-butildimetilsililo en 1,2-dicloroetano (7,6 ml) se añadió. La mezcla se calienta a 80°C durante 3 horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La evaporación y la purificación sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos (0-50%) dio el deseado compuesto mg 800, 80%. CLEM calculado para $C_{18}H_{28}ClFO_4Sina$ ($M+Na$)⁺: m/z = 413,1; encontrado: 413,1.

55 Paso 4: 1-(3-Acetilo-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenilo)-2-{[terc-Butilo(dimetilo)sililo]oxi} metanosulfonato de etilo



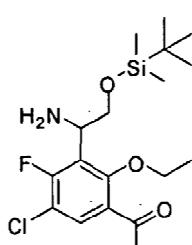
5 1-[3-(2-{{terc-Butilo(dimetilo)sililo}oxi}-1-hidroxietilo)-5-cloro-2-etoxy-4-fluorofenilo]etanona (700 mg, 2,0 mmol) (del Paso 3) se agitó en 1,2-dicloroetano (15 ml) con trietilamina (2,0 ml, 14 mmol) y anhídrido metanosulfónico (670 mg, 3,8 mmol) a TA durante 1,5 horas. La mezcla se vertió en salmuera y se extrajo con diclorometano. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto deseado 830 mg, 100%. CLEM calculado para $C_{18}H_{27}ClFO_3Si$ ($M-OMs^+$): m/z = 373,1; encontrado: 373,1.

10 Paso 5: 1-[3-(1-Azido-2-{{terc-Butilo(dimetilo)sililo}oxi}etilo)-5-cloro-2-etoxy-4-fluorofenilo]etanona



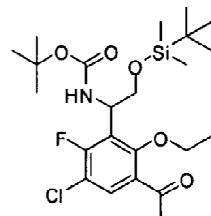
15 25 1-(3-Acetilo-5-cloro-2-etoxy-6-fluorofenilo)-2-{{terc-Butilo(dimetilo)sililo}oxi} metanosulfonato de etilo (0,83 g, 1,77 mmol) (del Paso 4) se agitó en dimetilsulfóxido (10 ml) y azida de sodio (0,12 g, 1,8 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se vertió en salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto deseado 736 mg, 100%. CLEM calculado para $C_{18}H_{21}ClFN_3O_3SINA$ ($M+Na^+$): m/z = 438,1; encontrado: 438,1.

20 Paso 6: 1-[3-(1-Amino-2-{{terc-Butilo(dimetilo)sililo}oxi}etilo)-5-cloro-2-etoxy-4-fluorofenilo]etanona

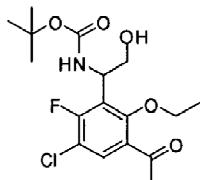


30 35 40 45 1-[3-(1-Azido-2-{{terc-Butilo(dimetilo)sililo}oxi}etilo)-5-cloro-2-etoxy-4-fluorofenilo]etanona (750 mg, 1,8 mmol) (del Paso 5) se agitó en tetrahidrofurano (10 ml) con agua (0,33 ml) y se añadió trifenilfosfina. La mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas y se enfrió a TA. Se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto deseado 700 mg, 100%. CLEM calculado para $C_{18}H_{30}ClFNO_3Si$ ($M+H^+$): m/z = 390,2; encontrado: 390,2.

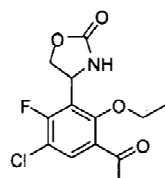
40 Paso 7: *terc-Butilo (1-(3-acetilo-5-cloro-2-etoxy-6-fluorofenilo)-2-{{terc-Butilo(dimetilo)sililo}oxi}etilo)carbamato*



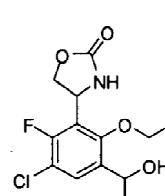
50 55 60 65 1-[3-(1-Amino-2-{{terc-Butilo(dimetilo)sililo}oxi}etilo)-5-cloro-2-etoxy-4-fluorofenilo]etanona (700 mg, 2,0 mmol) (del Paso 6) se agitó en tetrahidrofurano (30 ml) con di-*terc*-butildicarbonato (780 mg, 3,6 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,94 ml, 5,4 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos. Se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. La purificación sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos (0-30%) dio el compuesto deseado 550 mg, 60%. CLEM calculado para $C_{23}H_{37}ClFNO_5SINA$ ($M+Na^+$): m/z = 512,2; encontrado: 512,2.

Paso 8: *terc-Butilo [1-(3-acetilo-5-cloro-2-etoxy-6-fluorofenilo)-2-hidroxietilo]carbamato*

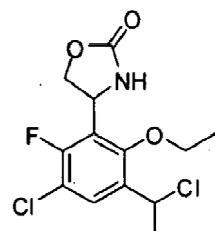
10 *Terc-Butilo (1-(3-acetilo-5-cloro-2-etoxy-6-fluorofenilo)-2-{[terc-Butilo(dimetilo)sililo]oxi}etilo)carbamato* (500 mg, 1,0 mmol) (del paso 7) se agitó en tetrahidrofurano (10 ml) y una solución 1,0 M de *tetra-n*-butilamonio fluoro en tetrahidrofurano (1,5 ml) se añadió. La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos y se evaporó. La purificación sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos (0-50%) dio el compuesto deseado 238 mg, 60%. CLEM calculado para $C_{17}H_{23}ClFNO_5Na$ ($M+Na^+$): m/z = 398,1; encontrado: 398,1.

Paso 9: *4-(3-acetilo-5-cloro-2-etoxy-6-fluorofenilo)-1,3-oxazolidina-2-ona*

25 *terc-Butilo [1-(3-acetilo-5-cloro-2-etoxy-6-fluorofenilo)-2-hidroxietilo]carbamato metilo* (234 mg, 0,62 mmol) (del Paso 8) se disolvió en 1,2 dicloroetano (12 ml) y una solución de fosgeno 2,0 M en tolueno (0,93 ml) se añadió. La mezcla se calienta a 80°C durante 10,5 horas. La evaporación y la purificación sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos (0-85%) dio el compuesto deseado, 175 mg, 93%. CLEM calculado para $C_{13}H_{14}ClFNO_4$ ($M+H^+$): m/z = 302,1; encontrado: 302,1.

Paso 10: *4-[3-cloro-6-etoxy-2-fluoro-5-(1-hidroxietilo)fenilo]-1,3-oxazolidina-2-ona*

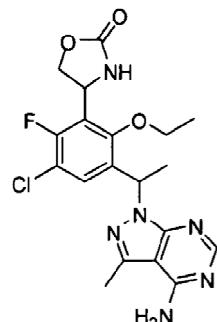
45 *4-(3-Acetilo-5-cloro-2-etoxy-6-fluorofenilo)-1,3-oxazolidina-2-ona* (175 mg, 0,58 mmol) se agitó en metanol (10 ml) a 0°C y tetrahidroborato de sodio (33 mg, 0,87 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a TA durante 1 hora y se evaporó. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar una mezcla aproximada 1: 1 de diastereoisómeros, 175 mg, 99%. CLEM calculado para $C_{13}H_{15}ClFNO_4Na$ ($M+Na^+$): m/z = 326,1; encontrado: 326,1.

50 Paso 11: *4-(3-Cloro-5-(cloroetilo)-6-etoxy-2-fluorofenilo)-1,3-oxazolidina-2-ona*

60 *4-[3-Cloro-6-etoxy-2-fluoro-5-(1-hidroxietilo)fenilo]-1,3-oxazolidina-2-ona* (150 mg, 0,49 mmol) (del paso 10) se agitó en diclorometano (4 ml) con *N,N*-dimetilformamida (96 µL) y cloruro de tionilo (110 µL, 1,5 mmol) se añadió. La mezcla se evaporó. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con

salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto deseado, 159 mg, 100%.

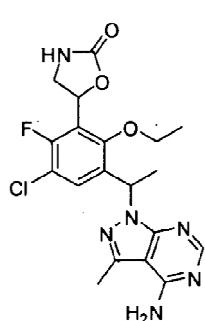
5 Paso 12: 4-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenilo]-1,3-oxazolidina-2-ona



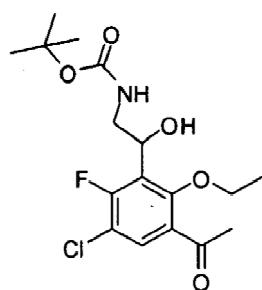
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

4-[3-cloro-5-(cloroetilo)-6-etoxi-2-fluorofenilo]-1,3-oxazolidina-2-ona (160 mg, 0,50 mmol) (del paso 11) se agitó en *N,N*-dimetilformamida (21 ml) con carbonato de cesio (324 mg, 0,99 mmol) y 3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amino (89 mg, 0,60 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 80°C durante 10,5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. La purificación por CLEM preparativa (pH 10) mediante RP-HPLC (Columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 ml/min) separados los dos diastereómeros (pico 1 [compuesto 353] TA=4,9 min y el pico 2 [compuesto 354] TA=5,6 min.); proporcionando compuesto 354 como el enantiómero único deseado, 28 mg, 13%. pico 2: CLEM calculado para $C_{19}H_{21}ClFN_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 435,1; encontrado: 435,1. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,15 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,80 (m, 3H), 1,40 (m, 3H).

Ejemplos de Referencia 355-358. Diastereómeros de 5-[3-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo]-5-cloruro-2-etoxi-6-fluorofenilo]-1,3-oxazolidina-2-ona



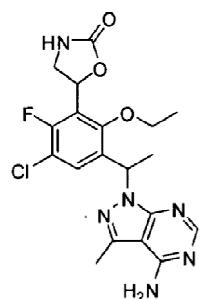
Paso 1: *terc*-Butilo [2-(3-acetilo-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenilo)-2-hidroxietilo]carbamato



0,2 M de tetróxido de osmio en agua (10 ml) se añadió a una solución *terc*-Butilo [(4-clorobenzoil)

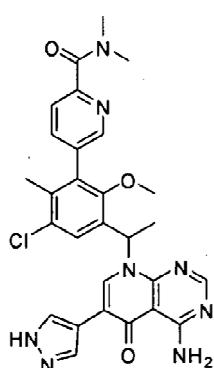
oxi]carbamato (Lawrence Harris, J. Org, 2011, 76, 358-372). (19 g, 70 mmol) en acetonitrilo (210 ml) y se agitó durante 10 minutos. 1-(5-cloro-2-etoxi-4-fluoro-3-vinilfenilo)etanona (11,2 g, 46 mmol) (del Ejemplo 353, Paso 1) se añadió como una solución en acetonitrilo (210 ml) a la solución de carbamato seguido por la adición de agua (50 ml) y la reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución saturada de disulfito dipotásico 10 M en agua (240 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con solución de bicarbonato de sodio saturado, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. La purificación sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos (0-100%) dio el compuesto deseado en forma de una mezcla racémica, 16,6 g, 95%. CLEM calculado para $C_{17}H_{23}ClFNO_5Na$ ($M+Na^+$): m/z = 398,1; encontrado: 398,0.

Paso 2: 5-{3-[1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-*i*l)etilo]-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenilo}-1,3-oxazolidina-2-ona



El enantiómero individual deseado (pico 3) se preparó usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 353 (pasos 8-12), excepto que el intermedio del Paso 1 en este ejemplo era una mezcla racémica y por lo tanto la separación final de los cuatro diastereómeros se produjo en el paso 12. La purificación quiral en Phenomenex Lux Cellulose C-4, 21 x 250 mm (Chiral Technologies), tamaño de partícula 5 micras, a un caudal de 18mL/min utilizando 30% de etanol en hexanos dio el pico 1: compuesto 355 (enantiómero individual) (tiempo de retención=12,7 minutos), el pico 2: compuesto 356 (enantiómero único) (tiempo de retención=14,2 minutos), el pico 3: compuesto 357 (enantiómero único) (tiempo de retención=20,3 minutos), y pico 4: compuesto 358 (enantiómero único) (tiempo de retención=28,9 minutos); el enantiómero más activo fue de pico 3. CLEM calculado para $C_{19}H_{21}ClFN_6O_3$ ($M+H^+$): m/z = 435,1; encontrado: 435,1. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,15 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,26 (bs, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,84 (t, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,75 (d, 3H), 1,40 (m, 3H).

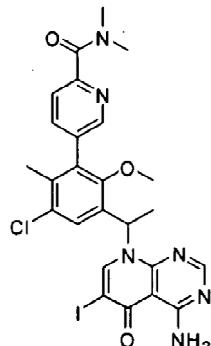
Ejemplo de Referencia 359. 5-(3-{1-[4-amino-5-oxo-6-(1*H*-pirazol-4-il)pirido[2,3-*d*]pirimidina-8(5*H*)il}etilo)-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo)-*N,N*-dimetilpiridina-2-carboxamida



Paso 1. 4-Amino-6-yodopirido[2,3-*d*]pirimidina-5(8*H*)-ona

A una suspensión de 4-aminopirido[2,3-*d*]pirimidina-5(8*H*)-ona (de VWR, 0,48 g, 3,0 mmol) en DMF (8 ml) se añadió *N*-yodosuccinimida (0,80 g, 3,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo para dar el producto deseado en forma de sólido de color amarillo (0,81 g, 95%). CLEM calculado para $C_7H_6EN_4O$ ($M+H^+$): m/z = 289,0; encontrado: 289,0.

Paso 2. 5-[3-[1-(4-amino-6-yodo-5-oxopirido[2,3-d]pirimidina-8(5H)-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida



5

10

15

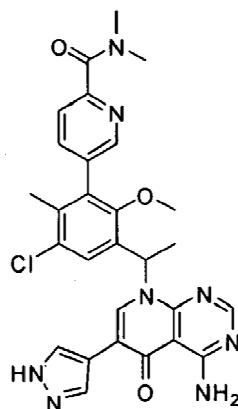
A una mezcla de 4-amino-6-yodopirido[2,3-d]pirimidina-5(8H)-ona (255 mg, 0,885 mmol), carbonato de cesio (0,43 g, 1,3 mmol) y yoduro de potasio (14,7 mg, 0,0885 mmol) en DMF (9,4 ml) se añadió 5-[3-cloro-5-(1-cloroetilo)-6-metoxi-2-metilfenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (325 mg, 0,885 mmol) (del Ejemplo 25 paso 1) y la mezcla se agitó a 140°C durante 1 h. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó en RP-HPLC (Columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitriloagua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para producir el compuesto deseado (221 mg, 40%). CLEM calculado para $C_{25}H_{25}ClN_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 619,1; encontrado: 619,0.

Paso 3. 5-[3-{1-[4-amino-5-oxo-6-(1H-pirazol-4-il)pirido[2,3-d]pirimidina-8(5H)-il]etilo}-5-cloro-2-metoxi-6-metilofenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

30

35

40



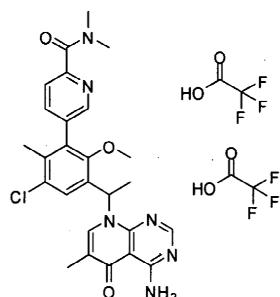
Una mezcla de 5-[3-[1-(4-amino-6-yodo-5-oxopirido[2,3-d]pirimidina-8(5H)-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilofenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (10,3 mg, 0,0166 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol (3,5 mg, 0,018 mmol), carbonato de sodio (3,5 mg, 0,033 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dcloropaladio(II), complejo con dclorometano (1:1) (1,6 mg, 0,0020 mmol) en acetonitrilo (0,1 ml)/agua (0,03 ml) se desgasificó con N₂ y la agitó a 90°C durante 2,0 h. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó en RP-HPLC (Columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitriloagua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado (2,7 mg, 30%). CLEM calculado para $C_{28}H_{28}ClN_8O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 559,2; encontrado: 559,2.

Ejemplo de Referencia 360. 5-[3-[1-(4-amino-6-metilo-5-oxopirido[2,3-d]pirimidina-8(5H)-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilofenilo]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida bis(trifluoroacetato)

55

60

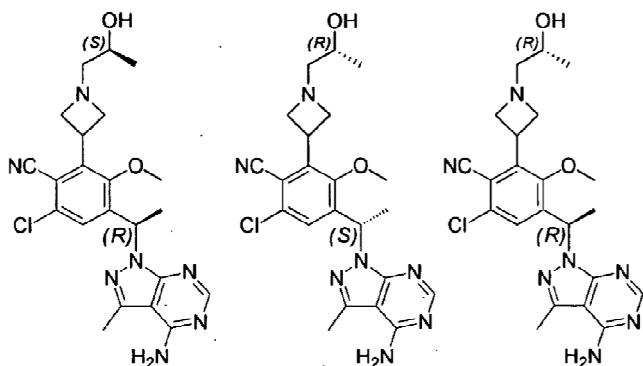
65



5 A un vial de microondas se cargó con 5-{3-[1-(4-amino-6-yodo-5-oxopirido[2,3-d]pirimidina-8(5H)-il)etilo]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenilo}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida (24,0 mg, 0,0388 mmol), trifluoro de 10 potasio(metilo)borato (9,4 mg, 0,078 mmol), acetato de paladio (2,1 mg, 0,0094 mmol), diciclohexilo(2',6'-diisopropoxibifenilo-2-il)fosfina (8,7 mg, 0,019 mmol) y carbonato de cesio (38 mg, 0,12 mmol) en tolueno (0,5 ml) y agua (0,06 ml). El vial de reacción se evacuó a alto vacío y se llenó de N₂. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se diluyó con metanol, se filtró y se purificó en RP-HPLC (Columna C18 XBridge, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,05%, a un caudal de 30 mL/min) para dar el producto deseado como sal bis-TFA (3,0 mg, 15%). CLEM calculado para C₂₆H₂₈ClN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 507,2; encontrado: 507,0.

15 **Ejemplos de Referencia 361-363. Diastereómeros de 4-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-6-cloro-21-(2-hidroxipropil)azetidina-3-il)-3-metoxibenzonitrilo**

15 Sobre la base de la estereoquímica del Ejemplo 269, se cree que la estereoquímica de cada diastereómero es 4-((R)-1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-6-cloro-2-(1-((S)-2-hidroxipropilo)azetidina-3-il)-3-metoxibenzonitrilo (Ejemplo 361), 4-((S)-1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-6-cloro-2-(1-((R)-2-hidroxipropilo)azetidina-3-il)-3-metoxibenzonitrilo (Ejemplo 362) y 4-((R)-1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-6-cloro-2-(1-((R)-2-hidroxipropilo)azetidina-3-il)-3-metoxibenzonitrilo (Ejemplo 363) (estructuras mostradas a continuación)



40 **Síntesis del Ejemplo 361:**

A (R)-4-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]metanol)pirimidina-1-il)etilo)-2-(azetidina-3-il)-6-cloro-3-metoxi-benzonitrilo (6,00 g, 14,3 mmol) se añadió (72 ml). A la suspensión resultante se añadió (S)-(-)-metilo-oxirano (2,01 ml, 28,6 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. (S)-(-)-metiloxirano (0,50 ml, 7,2 mmol) adicional se añadió y la agitación se continuó durante una hora adicional. A la 45 mezcla de reacción se añadió agua (280 ml) y la solución turbia se agitó. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (300 ml x 4). La capa orgánica se combinó y se lavó con salmuera (50 ml) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice eluido con MeOH (que contiene aproximadamente 0,5% de hidróxido de amonio) en cloruro de metileno. Las fracciones que contienen el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad. Este residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para producir el compuesto de título. Una muestra del compuesto de título se analizó mediante espectroscopía de RMN y espectrometría de masas y dio los siguientes datos. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (br s, 2H), 6,24 (q, J=7,0 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,38-2,19 (m, 2H), 1,73 (d, J=7,1 Hz, 3H), 1,00 (d, J=6,2 Hz, 3H) ppm. CLEM para C₂₂H₂₇ClN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 456,2; encontrado: 456,2.

55 **Síntesis del Ejemplo 362:**

60 A (S)-4-(1-(4-amino-3-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)etilo)-2-(azetidina-3-il)-6-cloro-3-metoxi-benzonitrilo (293,0 mg, 0,73 mmol) se añadió metanol (3,7 ml). A la suspensión resultante se añadió (R)-(+)-metiloxirano 103 µL, 1,46 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. (R)-(+)-Metiloxirano (51,3 µL, 0,73 mmol) adicional se añadió y la agitación se continuó durante 2,5 horas adicionales. A la mezcla de reacción se añadió agua (14 ml) y la solución turbia se agitó. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (4 X16 ml). La capa orgánica se combinó y se lavó con salmuera (50 ml) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, se eluyó con MeOH (que contiene 65

aproximadamente 0,5% de hidróxido de amonio) en cloruro de metileno. Las fracciones que contienen producto se recogieron y se evaporaron a sequedad. Este residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para producir el compuesto de título. Una muestra del compuesto de título se analizó mediante espectroscopía de RMN y espectrometría de masas y dio los siguientes datos. ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (br s, 2H), 6,24 (q, $J=7,0$ Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,39-2,26 (m, 2H), 1,73 (d, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J=6,2$ Hz, 3H) ppm. CLEM para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 456,2; encontrado: 456,2.

Síntesis del Ejemplo 363 :

A (*R*)-4-(1-(4-amino-3-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)etilo)-2-(azetidina-3-il)-6-cloro-3-metoxibenzonitrilo (6,0 g, 14,3 mmol) se añadió metanol (72 ml). A la suspensión resultante se añadió (*R*)-(+) -oxirano de metilo (2,01 ml, 28,6 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A la mezcla de reacción se añadió agua (280 ml) y la solución turbia se agitó. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (300 ml x 4). La capa orgánica se combinó y se lavó con salmuera (50 ml) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, se eluyó con MeOH (que contiene aproximadamente 0,5% de hidróxido de amonio) en cloruro de metileno. Las fracciones que contienen producto se recogieron y se evaporaron a sequedad. Este residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para producir el compuesto de título. Una muestra del compuesto de título se analizó mediante espectroscopía de RMN y espectrometría de masas y dio los siguientes datos. ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,29 (br s, 2H), 6,24 (q, $J=7,0$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,61-3,53 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,28 (d, $J=5,9$ Hz, 2H), 1,73 (d, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J=6,2$ Hz, 3H) ppm.

Tres métodos de HPLC fueron desarrollados para separar los estereoisómeros a partir del compuesto del Ejemplo 269. El método A fue desarrollado para separar el diastereómero Ejemplo 361 del Ejemplo 269. Los tiempos de retención del Ejemplo 361 a partir del Ejemplo 269 son 15,7 min y 11,5 min, respectivamente. Las condiciones cromatográficas se describen en la Tabla B1.

Tabla B1

Columna	Phenomenex Celulose 3 (250 mm, 4,6 mm, 5 micras)
Fase móvil	89,9% de hexano/10% de etanol/0,1% de dietilamina (premezclado)
Velocidad de Flujo	1 mL/min
Tiempo de ejecucion	30 minutos
Longitud de onda de detección	247 nm
Cuantificación	Relación de área máxima

El método B fue desarrollado para separar el diastereómero Ejemplo 362 del Ejemplo 269. Los tiempos de retención del Ejemplo 362 a partir de Ejemplo 269 son 26,4 min y 21,7 min, respectivamente. Las condiciones cromatográficas se describen en la Tabla B2.

Tabla B2

Columna	Phenomenex Celulose 4 (250 mm, 4,6 mm, 5 micras)
Fase móvil	84,9% de hexano/15% de etanol/0,1% de dietilamina (premezclado)
Velocidad de Flujo	1 mL/min
Tiempo de ejecucion	40 min
Longitud de onda de detección	247 nm
Cuantificación	Relación de área máxima

El método C se desarrolló para separar los tres estereoisómeros Ejemplo 361, Ejemplo 362 y Ejemplo 363 a partir del Ejemplo 269. Los estereoisómeros Ejemplo 361, Ejemplo 362 y Ejemplo 363 eluyen a un tiempo de retención de 12,9 min como una banda ancha mientras que el Ejemplo 269 eluye a un tiempo de retención de 14,3 min. Una estimación del nivel del enantiómero, Ejemplo 363 puede realizarse por una combinación de datos de los métodos A, B, y C. Condiciones cromatográficas están descritas en la Tabla B3.

Tabla B3

5	Columna	Phenomenex Cellulose 1 (250 mm, 4,6 mm, 5 micras)
	Fase móvil	88% de hexanos, 12% de etanol (conatins 0,1% de dietilamina)
	Velocidad de Flujo	1 mL/min
	Tiempo de ejecucion	25 minutos
10	Longitud de onda de detección	247 nm
	Cuantificación	Relación de área máxima

Ejemplo A1: Ensayo de enzimas PI3K

El kit de ensayo luminiscente de PI3-quinasa incluyendo sustrato de quinasa de lípidos, D-miosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PtdIns(4,5)P2)D(+)-sn-1,2-di-O-octanoilglicerilo, proteína detectora vinculada a 3-O-fosfo (PIP2), biotinilada I(1,3,4,5)P4, YP(3,4,5)P3 se compra de Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). AlphaScreen™ GST Detection Kit incluyendo perlas de donante y de acceptor se adquirieron de PerkinElmer Life Sciences (Waltham, MA). PI3K δ (p110 δ /p85 α) se compra de Millipore (Bedford, MA). ATP, MgCl₂, la TDT, EDTA, HEPES y CHAPS se adquirió de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO).

Ensayo AlphaScreen™ para PI3K δ

La reacción de la quinasa se llevó a cabo en placas de REMP de 384 pocillos del Thermo Fisher Scientific en un volumen final de 40 μ L. Los inhibidores se diluyen primero en serie en DMSO y se añadieron a los pocillos de la placa antes de la adición de otros componentes de la reacción. La concentración final de DMSO en el ensayo es 2%. Los ensayos de PI3K se llevan a cabo a temperatura ambiente en 50 mM HEPES, pH 7,4, 5 mM MgCl₂, 50 mM NaCl, 5 mM DTT y CHAPS 0,04%. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de ATP, la mezcla de reacción final consistió en 20 μ M PIP2, 20 μ M ATP, 1,2 nM PI3K δ se incuban durante 20 minutos. 10 μ L de mezcla de reacción se transfiere a continuación a 5 μ L 50 nM biotinilado I (1,3,4,5) P4 en tampón de enfriamiento: 50 mM HEPES pH 7,4, NaCl 150 mM, EDTA 10 mM, DTT 5 mM, 0,1% de Tween-20, seguido de la adición de 10 μ L donante AlphaScreen™ y perlas de acceptor suspendidas en un tampón de enfriamiento rápido que contiene 25 nM de proteína detectora PI(3,4,5)P3. La concentración final de las dos bolas de donante y acceptor es 20 mg/ml. Después de cerrar la placa herméticamente, la placa se incubó en un lugar oscuro a temperatura ambiente durante 2 horas. La actividad del producto se determina sobre lector de microplacas de fusión-alfa (Perkin-Elmer). La determinación Cl₅₀ se realiza mediante el ajuste de la curva de actividad de porcentaje de control frente al log de la concentración de inhibidor usando el software GraphPad Prism 3,0.

Ejemplo A2: Ensayo de enzimas PI3K

40 **Materiales:** Sustrato de quinasa de lípidos, la fosfoinositol-4,5-bifosfato (PIP2), se compran de Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). Isoformas de PI3K alfa, β , δ y γ se compran de Millipore (Bedford, MA). ATP, MgCl₂, TDT, EDTA, MOPS y CHAPS se adquirieron de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO).

45 La reacción de la quinasa se llevó a cabo en fondo claro con placa de 96 pocillos de Thermo Fisher Scientific en un volumen final de 24 μ L. Los inhibidores se diluyen primero en serie en DMSO y se añadieron a los pocillos de la placa antes de la adición de otros componentes de la reacción. La concentración final de DMSO en el ensayo es 0,5%. Los ensayos de PI3K se llevan a cabo a temperatura ambiente en MOPS 20 mM, pH 6,7, 10 mM MgCl₂, DTT 5 mM y CHAPS 0,03%. La mezcla de reacción se prepara conteniendo 50 μ M PIP2, quinasa y concentraciones variables de inhibidores. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de ATP que contiene 2,2 μ Ci [γ -³³P]ATP a una concentración final de 1000 μ M. La última concentración de isoformas PI3K α , β , δ y γ en el ensayo fueron 1,3, 9,4, 2,9 y 10,8 nM, respectivamente. Las reacciones se incubaron durante 180 minutos y se terminaron por la adición de 100 μ L de potasio 1 M de fosfato de pH 8,0, EDTA mM de tampón 30 de enfriamiento rápido. Una alícuota 100 μ L de la solución de reacción se transfiere a continuación a la placa de filtro PVDF de 0,45 μ m Millipore MultiScreen IP de 96 pocillos (la placa de filtro se prehumedeció con 200 μ L 100% de etanol, agua destilada, y 1 M de fosfato de potasio pH 8,0, respectivamente). La placa de filtro se aspira en un Millipore Manifold al vacío y se lava con un tampón de lavado 18 X 200 μ L que contiene 1 M fosfato de potasio de pH 8,0 y 1 mM ATP. Después de secarse por aspiración y secante, la placa se seca al aire en una incubadora a 37°C durante la noche. Adaptador Packard TopCount (Millipore) se une después a la placa seguido de cóctel de centelleo de la adición de 120 μ L Microscint 20 (Perkin Elmer) en cada pocillo. Después del sellado de placa, la radiactividad del producto se determina por recuento de centelleo en Topcount (Perkin-Elmer). La determinación de Cl₅₀ se realiza mediante el ajuste de la curva de actividad de porcentaje de control frente al log de la concentración de inhibidor usando el software GraphPad Prism 3.0.

Ejemplo A3: Ensayo de proximidad de centelleo PI3KδMateriales

[γ-³³P]ATP (10mCi/mL) se adquirió de Perkin-Elmer (Waltham, MA). El sustrato de quinasa de lípidos, D-mio-Fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PtdIns(4,5)P₂)D (+)-sn-1,2-di-O-octanoilglicerilo, 3-O-fosfo enlazado (PIP₂), CAS 204858-53-7, se adquirió de Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). PI3Kδ (p110δ/p85α) se adquirió de Millipore (Bedford, MA). ATP, MgCl₂, TDT, EDTA, MOPS y CHAPS se adquirieron de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). Granos de centelleo de aglutinina de germen de trigo (WGA) YSi SPA se compró a GE Healthcare Life Sciences (Piscataway, NJ).

La reacción de la quinasa se realizó en placa blanca de matriz poliestireno de 384 pocillos de Thermo Fisher Scientific en un volumen final de 25 μL. Los inhibidores se diluyeron primero en serie en DMSO y se añadieron a los pocillos de la placa antes de la adición de otros componentes de la reacción. La concentración final de DMSO en el ensayo era 0,5%. Los ensayos de PI3K se llevaron a cabo a temperatura ambiente en 20 mM MOPS, pH 6,7, 10 mM MgCl₂, 5 mM DTT y CHAPS 0,03%. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de ATP, la mezcla de reacción final consistió en 20 μM PIP₂, 20 μM ATP, 0,2 μCi [γ-³³P] ATP, 4 nM PI3Kδ. Las reacciones se incubaron durante 210 minutos y se terminaron mediante la adición de perlas 40 μL SPA suspendidas en tampón de enfriamiento: 150 mM de fosfato de potasio de pH 8,0, 20% de glicerol, 25 mM EDTA, 400 μM ATP. La concentración final de perlas de SPA era de 1,0 mg/ml. Después del sellado de la placa, las placas se agitaron durante la noche a temperatura ambiente y se centrifugaron a 1800 rpm durante 10 minutos, la radiactividad del producto se determinó por recuento de centelleo en Topcount (Perkin-Elmer). La determinación de IC₅₀ se realizó mediante el ajuste de la curva de actividad de porcentaje de control frente al log de la concentración de inhibidor usando el software GraphPad Prism 3,0. Los datos de IC₅₀ de los ejemplos se presentan en la Tabla 10 como se determina por el ensayo de A3. Los datos de IC₅₀ para los Ejemplos 361 y 363 se muestran en la Tabla 10a como se determina por el ensayo de A2.

25

Tabla 10

Nº de Ejemplo	PI3Kδ SPA IC ₅₀ (nM) *
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	++++
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20 (primer pico)	+
20 (segundo pico)	+++
21	+
22	+
23	+

ES 2 873 001 T3

	Nº de Ejemplo	PI3Kδ SPA CI50 (nM) *
5	24	+
	25 (primer pico)	++++
	25 (segundo pico)	+
10	26	+
	27	+
15	28	+
	29	+
20	30	+
	31	+
25	32	+
	33	+
	34	+
30	35	+
	36	+
35	37	+
	38	++
	39	+++
40	40	++
	41	+++
45	42	+
	43	+
50	44	+
	45	+
55	46	+
	47	+
60	48	+
	49	+
65	50	+
	51	+
70	52	+
	53	+
75	54	++
	55	++
80	56	++
	57	+
85	58	+
	59	+
90	60	+
	61	+
95	62	+
	63	+
100	64	+
	65	+
105	66	+
	67 (primer pico)	+
110	68 (primer pico)	+
	69	+
115	70	+
	71	+
120	72	+
	73	+
125	74 (primer pico)	+
	75	+
130	76	+
	77	+

ES 2 873 001 T3

	Nº de Ejemplo	PI3Kδ SPA Cl ₅₀ (nM) *
5	78	+
10	79	+
15	80	+
20	81	+++
25	82	+
30	83	+
35	84	+++
40	85	+++
45	86	+
50	87	+
55	88	+
60	89	+
65	90	+
70	91	+
75	92	+
80	93	+
85	94	+
90	95	+
95	96	+
100	97	+
105	98	+
110	99	+
115	100	+
120	101	+
125	102	+
130	103	+
135	104	+
140	105	+
145	106	+
150	107	+
155	108	+
160	109	+
165	110	+
170	111	+
175	112	+
180	113	+
185	114	+
190	115	+
195	116	+
200	117	+
205	118	+
210	119	+
215	120	+
220	121	+
225	122	+
230	123	+
235	124	+
240	125	+
245	126	+
250	127	+
255	128	+
260	129	+
265	130	+
270	131	+

	Nº de Ejemplo	PI3Kδ SPA Cl ₅₀ (nM) *
5	132	+
10	133	+
15	134	+
20	135	+
25	136	+
30	137	+
35	138	+
40	139 (primer pico)	+
45	140	+
50	141	+
55	142	+
60	143	+
65	144	+
	145	+
	146	+
	147	+
	148	+
	149	+
	150	+
	151	+
	152	+
	153	+
	154	+
	155	+
	156	+
	157	+
	158	+
	159	+
	160	+
	161	+
	162	+
	163	+
	164	+
	165	+
	166	+
	167	+
	168	+
	169	+
	170	+
	171	+
	172	+
	173	+
	174	+
	175	+
	176	+
	177	+
	178	+
	179	+
	180	+
	181	+
	182	+
	183	+
	184	+
	185	+
	186	+

ES 2 873 001 T3

	Nº de Ejemplo	PI3Kδ SPA Cl ₅₀ (nM) *
5	187	+
	188	+
	189	+
10	190	+
	191	+
	192	++
15	193	+++
	194	+
	195	+
	196	+
20	197	+
	198	+
	199	+
25	200	+
	201	+
	202	+
30	203	+
	204	+
	205	+
	206	+
35	207	+
	208	+
	209	++
	210	+
40	211	+
	212	+
	213	+
	214	+
45	215	+
	216	+
	217	+
	218	+
50	219	+
	220	+
	221.	+
	222	+
	223	+
55	224	+
	225	+
	226	+
	227	+
60	228	+
	229	+
	230	+
	231	+
65	232	+
	233	+
	234	+
	235	+
	236	+
	237	+
	238	+
	239	+
	240	+
	241	+
	242	+
	243	+

ES 2 873 001 T3

	Nº de Ejemplo	PI3Kδ SPA Cl ₅₀ (nM) *
5	244	+
	245	+
	246	+
	247	+
	248	+
	249	+
10	250	+
	251	+
	252	+
	253	+
	254	+
15	255	+
	256	+
	257	+
	258.	+
20	259	+
	260	+
	261	+
	262	+
	263	+
25	264	+
	265	+
	266	+
	267	+
30	268	+
	269	+
	270	+
	271	+
	272	+
35	273	+
	274	+
	275	+
	276	+
40	277	+
	278.	+
	279	+
	280	+
	281	+
45	282	+
	283	+
	284	+
	285	+
50	286	+
	287	+
	288	+
	289	+
	290	+
55	291	+
	292	+
	293	+
	294	+
60	295	+
	296	+
	297	+
	298 (primer pico)	+
	299	+
65	300	+

ES 2 873 001 T3

	Nº de Ejemplo	PI3Kδ SPA Cl ₅₀ (nM) *
5	301	+
	302	+
	303	+
	304	+
10	305	+
	306	+
	307	+
	308	+
	309	+
15	313 (segundo pico)	+
	314 (segundo pico)	+
	315	+
	316	+
	317	+
20	318	+
	319	+
	320	+
	321 (primer pico)	+
25	322 (primer pico)	+
	326	+
	327	+
	328	+
30	329	+
	330	+
	331	+
	332	+
	333	+
35	334	+
	335	+
	336	+
	337	+
	338.	+
40	339	+
	340	+
	341	+
	342	+
45	343	+
	344	+
	310	+
	311	+
50	323 (primer pico)	+
	323 (segundo pico)	+
	323 (tercer pico)	+++
	323 (cuarto pico)	+
	324 (primer pico)	+++
55	324 (segundo pico)	+
	325	+
	345	+++
	346	+
	347	+
60	348	+++
	349	+
	350	+++++
	351	+++
65	352	+

Nº de Ejemplo	PI3Kδ SPA CI ₅₀ (nM) *
353	+++++
354	+
355	+++
356	+++
357	+
358	+++++
359	+
360	+
362	+

* Símbolos de columna:
+ Se refiere a ≤ 10 nM
++ Se refiere a > 10 nM a 50 nM
+++ Se refiere a > 50 nM a 200 nM
++++ Se refiere a > 200 nM a 500 nM
+++++ Se refiere a > 500 nM

Tabla 10a

Nº de Ejemplo	PI3Kδ SPA CI ₅₀ (nM) *
353	+++++
354	+

* Símbolos de columna:
+ Se refiere a ≤ 10 nM
++ Se refiere a > 10 nM a 50 nM
+++ se refiere a > 50 nM a 200 nM
++++ se refiere a > 200 nM a 500 nM
+++++ se refiere a > 500 nM

Ejemplo B1: Ensayo de proliferación de células B

Para la adquisición de células B, PBMC humana se aíslan de la sangre periférica de donantes libres normales por centrifugación en gradiente de densidad estándar de Ficoll-Hypaque (GE Healthcare, Piscataway, NJ) y se incubaron con microperlas anti-CD19 (Miltenyi Biotech, Auburn, CA). Las células B se purificaron después por inmunoclásificación positiva usando un AutoMacs (Miltenyi Biotech) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Las células B purificadas (2×10^5 /pocillo/200 µL) se cultivan en placas de unión ultra-bajas de 96 pocillos (peinado, Peinar, NY) en RPMI1640, 10% de FBS y IgM anti-humana F(ab')₂ de cabra (10 µg/ml) (Invitrogen, Carlsbad, CA) en presencia de diferentes cantidades de los compuestos de prueba durante tres días. [³H]-timidina (1 µCi/pocillo) (PerkinElmer, Boston, MA) en PBS se añade a los cultivos de células B durante 12 horas adicionales antes de separarse la radiactividad incorporada por filtración con agua a través de filtros GF/B (Packard Bioscience, Meriden, CT) y medida por recuento de centelleo líquido con un Top-Count (Packard Bioscience).

Ejemplo B2: Ensayo de proliferación celular Pfeiffer

La línea celular de Pfeiffer (linfoma de células B grandes difusas) se adquirió de ATCC (Manassas, VA) y se mantuvieron en el medio de cultivo recomendado (RPMI y 10% FBS). Para medir la actividad anti-proliferativa de los compuestos, las células se colocan en placas Pfeiffer con el medio de cultivo (2×10^3 células/pocillo/por 200 µL) en placas de unión ultra-bajas de 96 pocillos (Corning, Corning, NY), en presencia o ausencia de un intervalo de concentraciones de compuestos de ensayo. Despues de 3-4 días, [³H]-timidina (1 µCi/pocillo) (PerkinElmer, Boston, MA) en PBS se añade a continuación al cultivo celular durante 12 horas adicionales antes de separarse la radiactividad incorporada por filtración con agua a través de filtros GF/B (Packard Bioscience, Meriden, CT) y se midió por recuento de centelleo líquido con un TopCount (Packard Bioscience). Los datos de CI₅₀ para los compuestos seleccionados se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11

Nº de Ejemplo	Pfeiffer CI ₅₀ (nM) *
67 (primer pico)	+
68 (segundo pico)	+
75	+
96	+

Nº de Ejemplo	Pfeiffer CI50 (nM) *
102	+
103	++
104	++
111	+
114	+
121	++
139 (primer pico)	+
140	+
142	+
144	+
148	+
149	+
152	+
154	+
157	++
163	++
167	+
177	+
191	+
195	+
196	+
198	+
200	+
213	+
214	+
215	+
219	+
220	+
221.	+
222	+
248	+
257	+
262	+
264	+
268	+
269	+
270	+
271	+
300	+
303	+
313 (segundo pico)	+
314 (segundo pico)	+
315	+
354	+
357	+
346	+
347	+
349	+

* Símbolos de columna:
+ Se refiere a ≤ 10 nM
++ Se refiere a > 10 nM a 50 nM

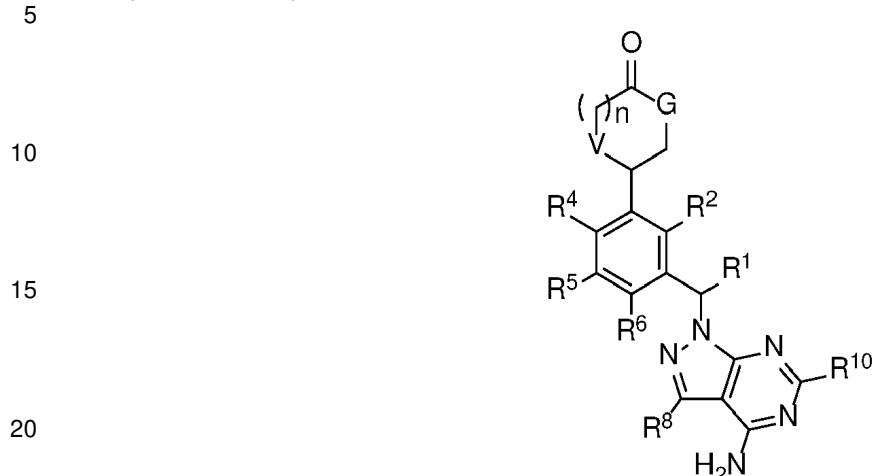
Ejemplo C: Ensayo de fosforilación Akt

Las células Ramos (linfocitos B de linfoma de Burkitts) se obtienen a partir de ATCC (Manassas, VA) y se mantuvieron en RPMI1640 y 10% de FBS. Las células (3×10^7 células/tubo/3 mL en RPMI) se incubaron con diferentes cantidades de compuestos de ensayo durante 2 horas a 37°C y después se estimularon con anticuerpo de IgM anti-humano de cabra F(ab')₂ (5 µg/ml) (Invitrogen) durante 17 minutos, un baño de agua a 37°. Las células estimuladas se centrifugan a 4°C con extractos de células enteras de centrifugación y se prepararon utilizando 300

μL de tampón de lisis (Cell Signaling Technology, Danvers, MA). Los lisados resultantes se sometieron a sonicación y se recogieron los sobrenadantes. El nivel de fosforilación de Akt en los sobrenadantes se analizan mediante el uso de (Ser473) kits de ELISA sándwich PathScan fosfo-Akt1 (Cell Signaling Technology) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en un método para tratar una enfermedad, en donde la composición comprende un compuesto de Fórmula VIIa:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

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

G es NH, n es 0 y V es CH₂; o

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

R¹ es alquilo C₁₋₃;

R^2 es halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros; en donde dichos fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, y haloalcoxi C₁₋₄;

R^4 es H, halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, o haloalcoxi C₁₋₄;

R^5 es halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, o ciclopropilo;
 R^6 es H, halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, o haloalcoxi C₁₋₄;

R⁸ es H, halo, -OH, -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, Cy², -(alquileno C₁₋₃)-Cy², OR^{a2}, SR^{a2}, C(=O)R^{b2} C(=O)NR^{c2}R^{d2}, C(=O)ORA^{a2}, OC(=O)R^{b2}, OC(=O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=O)R^{b2}, NR^{c2}C(=O)OR^{b2}, NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^e)R^{b2}, C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(=O)R^{b2}, NR^{c2}S(=O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(=O)R^{b2}, S(=O)₂R^{b2}, o S(=O)₂NR^{c2}R^{d2}, en donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, o 4 grupos R¹¹ independientemente seleccionados;

R^{10} es H o alquilo C₁₋₄;

cada R^e se selecciona independientemente de H, CN, OH, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

cada Cy² se selecciona independientemente de cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, o heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R¹¹ independientemente seleccionados;

cada R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , y R^{d2} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R¹¹ independientemente seleccionados:

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

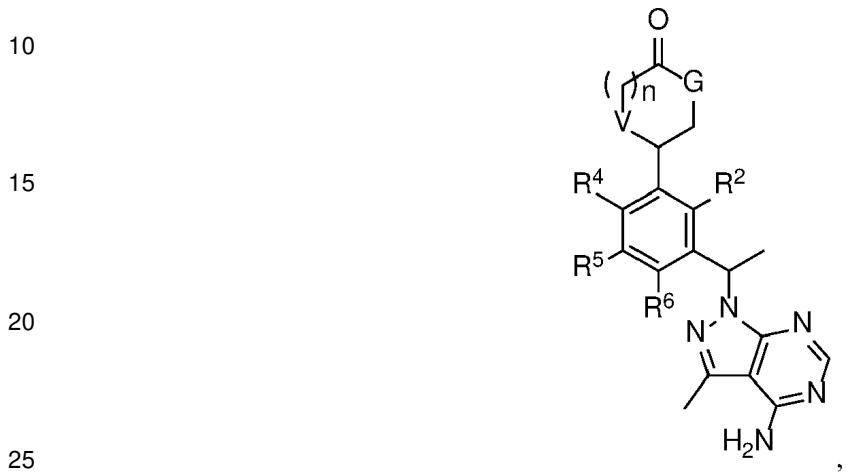
cada R¹¹ se selecciona independientemente de OH, NO₂, CN, halo, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, haloalquilo C₁₋₃, ciano-alquilo C₁₋₃, HO-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, amino, alquilamino C₁₋₃, di(alquilo C₁₋₃)amino, tio, alquiltio C₁₋₃, alquilsulfinilo C₁₋₃, alquilsulfonilo C₁₋₃,

carbamilo, alquilcarbamilo C₁₋₃, di(alquilo C₁₋₃)carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₃, alcoxcarbonilo C₁₋₄, alquilcarbonilamino C₁₋₃, alquilsulfonilamino C₁₋₃, aminosulfonilo, alquillaminosulfonilo C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquillaminosulfonilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquillaminocarbonilamino C₁₋₃ y di(alquil C₁₋₃)aminocarbonilamino; y por lo menos un agente farmacéutico seleccionado del grupo que consiste de agentes quimioterapéuticos

por lo menos un agente farmacéutico seleccionado del grupo que consiste de agentes quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroideos, inmunosupresores, agentes citostáticos, anticuerpos terapéuticos, inhibidores de la quinasa Bcr-Abl, inhibidores de la quinasa Flt-3, inhibidores de la quinasa EGFR, inhibidores de

la quinasa HER2, inhibidores de la quinasa c-MET, inhibidores de la quinasa VEGFR, inhibidores de la quinasa PDGFR, inhibidores de la quinasa cKit, inhibidores de la quinasa IGF-1R, inhibidores de la quinasa RAF, inhibidores de la quinasa FAK, inhibidores de la quinasa mTOR, inhibidores de la quinasa PIM, e inhibidores de la quinasa AKT.

- 5 2. La composición para el uso de la reivindicación 1, en la que el compuesto de Fórmula VIIa es un compuesto de Fórmula VIIb:



VIIb

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 3. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que:

35 G es NH;
n es 0;
V es CH₂;
R² es alcoxi C₁₋₃;
R⁴ es halo, CN, o alquilo C₁₋₄;
R⁵ es halo; y
40 R⁶ es H.

- 45 4. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que:

50 G es NH;
n es 1;
V es O;
R² es alcoxi C₁₋₃;
R⁴ es halo, CN, o alquilo C₁₋₄;
R⁵ es halo; y
55 R⁶ es H.

- 55 5. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que:

60 G es O;
n es 0;
V es NH;
R² es alcoxi C₁₋₃;
R⁴ es halo;
R⁵ es halo; y
R⁶ es H.

- 65 6. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto de Fórmula VIIa se selecciona de:

- 4-{3-[1-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-etoxi-6-metilfenil}pirrolidina-2-oná;
 6-{3-[1-(4-Amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-metoxi-6-metilfenil}morfolina-3-oná;
 4-{3-[1-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenil})pirrolidin-2-oná;
 4-[1-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-3-etoxi-2-(5-oxopirrolidin-3-il)benzonitrilo;
 4-{3-[1-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenil}-1,3-oxazolidin-2-oná;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los mencionados anteriormente.
- 10 7. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto de Fórmula VIIa es 4-{3-[1-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenil}pirrolidin-2-oná, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 8. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto de Fórmula VIIa es (S)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenil)pirrolidin-2-oná, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 9. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto de Fórmula VIIa es (R)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenil)pirrolidin-2-oná, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 10. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto de Fórmula VIIa es (S)-4-(3-((R)-1-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenil)pirrolidin-2-oná, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto de Fórmula VIIa es (R)-4-(3-((R)-1-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenil)pirrolidin-2-oná, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 12. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.
13. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde dicha enfermedad es osteoartritis, reestenosis, aterosclerosis, trastornos óseos, artritis, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia prostática benigna, inflamación, angiogénesis, pancreatitis, enfermedad renal, enfermedad inflamatoria intestinal, miastenia gravis, esclerosis múltiple o síndrome de Sjögren.
- 40 14. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para su uso en el tratamiento de una enfermedad de base inmunitaria.
15. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicha enfermedad de base inmunitaria es artritis reumatoide, alergia, asma, glomerulonefritis, lupus o inflamación relacionada con cualquiera de las mencionadas anteriormente.
- 45 16. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para su uso en el tratamiento de un cáncer.
17. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicho cáncer es cáncer de mama, próstata, colon, endometrio, cerebro, vejiga, piel, útero, ovario, pulmón, páncreas, riñón, gástrico o hematológico.
- 50 18. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde dicho cáncer hematológico es leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloide crónica o linfoma de células B.
19. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para su uso en el tratamiento de una enfermedad pulmonar en un paciente.
- 55 20. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde dicha enfermedad pulmonar es lesión pulmonar aguda (ALI) o síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA).

FIG. 1

