



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 032**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05818622 .2**
96 Fecha de presentación : **12.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1838712**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.10.2007**

54 Título: **Compuestos de pirazolopirimidina como agentes antitumorales.**

30 Prioridad: **14.12.2004 EP 04292982**
30.05.2005 EP 05291158

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.06.2011

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es: **Barlaam, Bernard Christophe;**
Ducray, Richard y
Kettle, Jason Grant

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 361 032 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

Compuestos de pirazolopirimidina como agentes antitumorales.

La invención se refiere a ciertos nuevos compuestos de pirazolopirimidina, o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que poseen actividad antitumoral y que por lo tanto son útiles en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal. La invención se refiere también a procedimientos para la fabricación de los compuestos de pirazolopirimidina, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en métodos terapéuticos, por ejemplo en la fabricación de medicamentos para uso en la prevención o tratamiento de la enfermedad de tumor sólido en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Muchos de los regímenes de tratamiento actuales para las enfermedades que resultan de la regulación anormal de la proliferación celular tal como la psoriasis y el cáncer, utilizan compuestos que inhiben la síntesis del DNA y la proliferación celular. Hasta la fecha, los compuestos usados en tales tratamientos generalmente son tóxicos para las células, sin embargo el aumento de sus efectos sobre las células que se dividen rápidamente tales como las células tumorales puede ser beneficioso. Actualmente se están desarrollando métodos alternativos para estos agentes antitumorales citotóxicos, por ejemplo los inhibidores selectivos de las rutas de señalización celular. Estos tipos de inhibidores posiblemente tienen el potencial de presentar un aumento de la selectividad de acción frente a las células tumorales y de este modo posiblemente de reducir la probabilidad de que la terapia produzca efectos secundarios no deseados.

Las células eucariotas están respondiendo continuamente a muchas señales extracelulares diversas que hacen posible la comunicación entre las células dentro de un organismo. Estas señales regulan una amplia variedad de respuestas físicas en la célula incluyendo la proliferación, la diferenciación, la apoptosis y la motilidad. Las señales extracelulares toman la forma de una distinta variedad de factores solubles incluyendo los factores de crecimiento y otros factores autocrinos, paracrinos y endocrinos. Mediante la unión a receptores transmembranales específicos, estos ligandos integran la señal extracelular en las rutas de señalización intracelulares, transduciendo por tanto la señal a través de la membrana plasmática y permitiendo que la célula individual responda a sus señales extracelulares. Muchos de estos procesos de transducción de señales utilizan el proceso reversible de la fosforilación de las proteínas que están implicadas en la promoción de estas diversas respuestas celulares. El estado de fosforilación de las proteínas diana se regula por cinasas y fosfatasaes específicas que son responsables de la regulación de aproximadamente un tercio de todas las proteínas codificadas por el genoma de los mamíferos. Como la fosforilación es un mecanismo regulador tan importante en el proceso de transducción de señales, no es sorprendente por tanto que las aberraciones en estas rutas intracelulares produzcan crecimiento y diferenciación celular anormal y promuevan así la transformación celular (revisado en Cohen *et al*, Curr Opin Chem Biol, 1999, 3, 459-465).

Se ha demostrado ampliamente que muchas de estas tirosina-cinasas se mutan hasta formas constitutivamente activas y/o cuando están sobre-expresadas producen la transformación de una variedad de células humanas. Estas formas mutadas y sobre-expresadas de la cinasa están presentes en una gran proporción de tumores humanos (revisado en Kolibaba *et al*, Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248). Como las tirosina-cinasas desempeñan papeles fundamentales en la proliferación y diferenciación de una variedad de tejidos, estas enzimas han sido un gran centro de atención en el desarrollo de nuevas terapias anti-cáncer. Esta familia de enzimas se divide en dos grupos, tirosina-cinasas de tipo receptor y de tipo no-receptor, por ejemplo los receptores EGF y la familia SRC respectivamente. A partir de los resultados de un gran número de estudios incluyendo el Proyecto del Genoma Humano, se han identificado aproximadamente 90 tirosina-cinasas en el genoma humano, de éstas 58 son del tipo receptor y 32 son del tipo no-receptor. Estas se pueden compartimentalizar en 20 sub-familias de receptores tirosina-cinasa y 10 sub-familias de no-receptores tirosina-cinasa (Robinson *et al*, Oncogene, 2000, 19, 5548-5557).

Los receptores tirosina-cinasa son de particular importancia en la transmisión de las señales mitógenas que inician la replicación celular. Estas glucoproteínas grandes, que se extienden por la membrana plasmática de la célula, tienen un dominio de unión extracelular para sus ligandos específicos (tal como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) para el receptor EGF). La unión del ligando da como resultado la activación de la actividad enzimática de cinasa del receptor que reside en la porción intracelular del receptor. Esta actividad fosforila los aminoácidos clave de tirosina en las proteínas diana, dando como resultado la transducción de señales proliferativas a través de la membrana plasmática de la célula.

Es conocido que la familia erbB de receptores tirosina-cinasa, que incluye EGFR, erbB2, erbB3 y erbB4, está frecuentemente implicada en la activación de la proliferación y de la supervivencia de las células tumorales (revisado en Olayioye *et al*, EMBO J., 2000, 19, 3159). Un mecanismo por el que se puede alcanzar esto es por la sobreexpresión del receptor al nivel de la proteína, generalmente como un resultado de la amplificación génica. Esto ha sido observado en muchos cánceres humanos comunes (revisado en Klapper *et al*, Adv. Cancer Res., 2000, 77, 25) tales como el cáncer de mama (Sainsbury *et al*, Brit. J. Cancer, 1988, 58, 458; Guerin *et al*, Oncogene Res., 1988, 3, 21; Slamon *et al*, Science, 1989, 244, 707; Klijn *et al*, Breast Cancer Res. Treat., 1994, 29, 73 y revisado en Salomon *et al*, Crit. Rev. Oncol. Hematol., 1995, 19, 183), cánceres de pulmón de células no pequeñas

(NSCLCs) incluyendo los adenocarcinomas (Cerny *et al.*, Brit. J. Cancer, 1986, 54, 265; Reubi *et al.*, Int. J. Cancer, 1990, 45, 269; Rusch *et al.*, Cancer Research, 1993, 53, 2379; Brabender *et al.*, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850) así como otros cánceres de pulmón (Hendler *et al.*, Cancer Cells, 1989, 7, 347; Ohsaki *et al.*, Oncol. Rep., 2000, 7, 603), cáncer de vejiga (Neal *et al.*, Lancet, 1985, 366; Chow *et al.*, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1957; Zhau *et al.*, Mol Carcinog., 3, 254), cáncer de esófago (Mukaida *et al.*, Cancer, 1991, 68, 142), cáncer gastrointestinal tal como cáncer de colon, cáncer rectal o cáncer de estómago (Bolen *et al.*, Oncogene Res., 1987, 1, 149; Kapitanovic *et al.*, Gastroenterology, 2000, 112, 1103; Ross *et al.*, Cancer Invest., 2001, 19, 554), cáncer de próstata (Visakorpi *et al.*, Histochem. J., 1992, 24, 481; Kumar *et al.*, 2000, 32, 73; Scher *et al.*, J. Natl. Cancer Inst., 2000, 92, 1866), leucemia (Konaka *et al.*, Cell, 1984, 37, 1035, Martin-Subero *et al.*, Cancer Genet Cytogenet., 2001, 127, 174), cáncer de ovario (Hellstrom *et al.*, Cancer Res., 2001, 61, 2420), cáncer de cabeza y cuello (Shiga *et al.*, Head Neck, 2000, 22, 599) o cáncer pancreático (Ovotny *et al.*, Neoplasia, 2001, 48, 188). Cuantos más tejidos tumorales humanos se analicen en cuanto a la expresión de la familia erbB de receptores tirosina-cinasa es de esperar que su prevalencia de dispersión y su importancia se vean aumentadas adicionalmente en el futuro.

Como consecuencia de la des-regulación de uno o más de estos receptores (en particular erbB2), se cree comúnmente que muchos tumores se hacen más agresivos clínicamente y por tanto se correlacionan con un peor pronóstico para el paciente (Brabender *et al.*, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850; Ross *et al.*, Cancer Investigation, 2001, 19, 554, Yu *et al.*, Bioessays, 2000, 22.7, 673).

En adición a estos resultados clínicos, una profusión de información preclínica da a entender que la familia erbB de receptores tirosina-cinasa está implicada en la transformación celular. Esto incluye las observaciones de que muchas líneas de células tumorales sobreexpresan uno o más de los receptores erbB y que cuando se transfectan a células no tumorales los EGFR o erbB2 tienen la capacidad de transformar estas células. Este potencial tumorigénico ha sido verificado además ya que los ratones transgénicos que sobreexpresan erbB2 desarrollan espontáneamente tumores en la glándula mamaria. En adición a esto, muchos estudios preclínicos han demostrado que los efectos anti-proliferativos pueden ser inducidos eliminando una o más actividades de erbB mediante inhibidores de moléculas pequeñas, anticuerpos dominantes negativos o inhibidores (revisado en Mendelsohn *et al.*, Oncogene, 2000, 19, 6550). Por lo tanto, se ha reconocido que los inhibidores de estos receptores tirosina-cinasa deben ser valiosos como inhibidores selectivos de la proliferación de las células cancerosas en los mamíferos (Yaish *et al.* Science, 1988, 242, 933, Kolibaba *et al.*, Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248; Al-Obeidi *et al.*, 2000, Oncogene, 19, 5690-5701; Mendelsohn *et al.*, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565). En adición a estos datos preclínicos, los resultados utilizando anticuerpos inhibidores frente a EGFR y erbB2 (c-225 y trastuzumab respectivamente) han demostrado ser beneficiosos en la clínica para el tratamiento de tumores sólidos seleccionados (revisado en Mendelsohn *et al.*, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565).

En adición a estos datos preclínicos, los inhibidores de la actividad tirosina-cinasa del EGFR de moléculas pequeñas, Iressa (conocido también como gefitinib y ZD1839) y Tarceva (conocido también como erlotinib y CP-358.774) han sido aprobados para uso en el tratamiento del cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas. Además, los anticuerpos inhibidores frente a EGFR y erbB2 (erbitux (c-225 / cetuximab) y herceptina (trastuzumab) respectivamente) han demostrado ser beneficiosos en la clínica para el tratamiento de tumores sólidos seleccionados (revisado en Mendelsohn *et al.*, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565).

Recientemente se han descubierto mutaciones en el bolsillo de unión del ATP del dominio catalítico intracelular del receptor de EGF en ciertos sub-conjuntos de cánceres de pulmón de células no pequeñas (NSCLCs). La presencia de mutaciones en el receptor parece que se correlaciona con la respuesta a los inhibidores de la actividad tirosina-cinasa del EGFR tales como gefitinib (Lynch *et al.*, N Engl J Med 2004; 350: 2129-2139; Paez *et al.*, Science 2004; 304: 1497-1500), aunque es evidente que los beneficios clínicos de compuestos tales como gefitinib y erlotinib probablemente no están mediados solamente por las mutaciones del EGFR. Se ha demostrado que la estimulación del ligando da como resultado un modelo diferente de fosforilación en los receptores mutados comparado con el que se ve en los receptores naturales y se cree que los receptores EGF mutantes transducen selectivamente las señales de supervivencia de las que son dependientes los NSCLC. La inhibición de estas señales por compuestos tales como gefitinib puede contribuir a la eficacia de tales fármacos (Sordella *et al.* Science 2004; 305: 1163-1167). De forma similar, recientemente se han descubierto mutaciones dentro del dominio cinasa de erbB2 en ciertos tumores primarios, tales como NSCLC, glioblastoma y tumores gástricos y de ovarios (Stephens *et al.*, Nature 2004; 431; 525-526). Por consiguiente la inhibición del receptor tirosina-cinasa EGF y/o erbB2 tanto en los receptores naturales como en los mutados es un objetivo importante que se puede esperar que produzca un efecto anti-cáncer.

Se ha detectado la amplificación y/o la actividad de miembros de los receptores tirosina-cinasa tipo ErbB y por lo tanto se consideran implicados en desempeñar un papel en muchos trastornos proliferativos no malignos tales como psoriasis (Ben-Bassat, Curr. Pharm. Des., 2000, 6, 933; Elder *et al.*, Science, 1989, 243, 811), hiperplasia benigna de próstata (BPH) (Kumar *et al.*, Int. Urol. Nephrol., 2000, 32,73), aterosclerosis y restenosis (Bokemeyer *et al.*, Kidney Int., 2000, 58, 549). Se espera por tanto que los inhibidores de los receptores tirosina-cinasa tipo erbB serán útiles en el tratamiento de estos y otros trastornos no malignos de proliferación celular excesiva.

Los documentos WO-96/31510 y WO-98/14449 describen cada uno derivados de 4-amino-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina y su uso como agentes antitumorales.

El documento WO-98/14451 describe la 3-(3-aminobencilamino)-4-(3-clorofenilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina, su uso como un agente antitumoral y su uso en casos de hiperproliferación epidérmica.

- 5 El documento WO-98/14450 describe derivados de 4-amino-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina que llevan un sustituyente unido a nitrógeno en la posición 3 del anillo de pirazolo[3,4-*d*]pirimidina, y su uso como agentes antitumorales.

El documento WO-95/19774 describe derivados bicíclicos de pirimidina y su uso como inhibidores de los receptores tirosina-cinasa EGF, erbB2 y erbB4. Se describe un derivado de pirazolo[3,4-*d*]pirimidina que incluye un grupo amino-arilo en la posición 4 del anillo de pirazolo[3,4-*d*]pirimidina pero ningún sustituyente en la posición 3.

- 10 Makarov *et al.* (Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2003, 39(2), 238-243) describe la reacción de los compuestos 3,5-di-(N,N-dimetilaminometileno)amino-4-metoxicarbonilpirazol y 3,5-di-(N,N-dimetilaminometileno)amino-4-cianopirazol con ciertas aminas para formar compuestos de pirazolo[3,4-*d*]pirimidina.

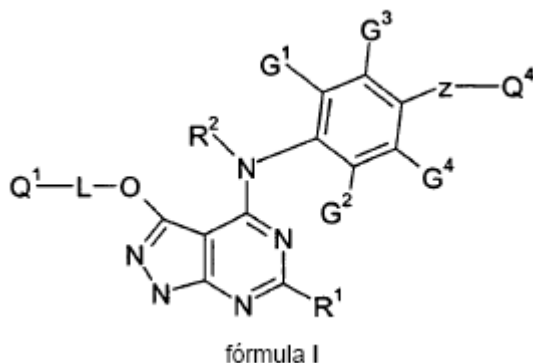
En la técnica anterior no hay descritos compuestos de 4-anilino-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina que estén sustituidos en la posición 3 con un sustituyente que contiene un grupo alcoxi.

- 15 Se ha encontrado ahora que sorprendentemente ciertos compuestos de 4-anilino-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (de aquí en adelante denominados "compuestos de pirazolopirimidina") sustituidos en la posición 3 con un sustituyente que contiene un grupo alcoxi, tienen una potente actividad antitumoral. Sin querer insinuar que los compuestos descritos en la presente invención tienen actividad farmacológica solamente en virtud de un efecto sobre un único proceso biológico, se cree que los compuestos proporcionan un efecto antitumoral por medio de la inhibición de uno
20 o más de los receptores tirosina-cinasa de la familia erbB que están implicados en las etapas de transducción de señales que llevan a la proliferación de células tumorales. En particular, se cree que los compuestos de la presente invención proporcionan un efecto antitumoral por medio de la inhibición de los receptores tirosina-cinasa EGF y/o erbB2.

- 25 Las referencias a los receptores erbB, particularmente erbB2, usadas en esta memoria quieren incluir tanto los receptores naturales como los mutados a menos que se indique específicamente otra cosa. El término "mutación" incluye, pero sin limitarse a ellas, la amplificación de genes, las deleciones o sustituciones de nucleótidos en marco en uno o más de los exones que codifican receptores tales como erbB2.

- 30 En general los compuestos de la presente invención tienen una potente actividad inhibidora frente a la familia erbB de receptores tirosina-cinasa, por ejemplo mediante la inhibición de los receptores tirosina-cinasa EGF y/o erbB2 y/o erbB4, mientras que tienen una actividad inhibidora menos potente frente a otras cinasas. Además, en general los compuestos de la presente invención tienen sustancialmente mejor potencia frente al receptor tirosina-cinasa erbB2 que frente al receptor tirosina-cinasa EGF, proporcionando potencialmente de este modo un tratamiento efectivo para los tumores activados por erbB2. Por consiguiente, puede ser posible administrar un compuesto según la presente invención a una dosis que sea suficiente para inhibir la tirosina-cinasa de erbB2 a la vez que no tiene
35 ningún efecto significativo sobre los receptores tirosina-cinasa EGF (u otros). La inhibición selectiva proporcionada por los compuestos según la presente invención puede proveer tratamientos para enfermedades mediadas por la tirosina-cinasa de erbB2, a la vez que reduce los efectos secundarios indeseables que pueden ir asociados con la inhibición de otras tirosina-cinasas. Generalmente los compuestos según la invención presentan también propiedades DMPK favorables, por ejemplo alta biodisponibilidad, y propiedades físicas favorables tales como la
40 solubilidad. Además, muchos de los compuestos según la presente invención son inactivos o son sólo débilmente activos en un ensayo de hERG.

Según un primer aspecto de la invención se proporciona un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I:



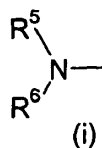
en la que:

R^1 se selecciona de hidrógeno, trifluorometilo, alquilo(1-3C) y alcoxi(1-3C);

R^2 se selecciona de hidrógeno y alquilo(1-6C);

5 L es $-(CR^3R^4)_r-$, donde r es 1, 2, 3 o 4 y cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo(1-6C);

Q^1 se selecciona de hidroxilo, isoindolilo, alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-8C) y cicloalqueno(3-8C), o Q^1 es un grupo de la sub-fórmula (i):



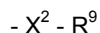
10 en la que R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(1-6C), alcanilo(2-6C) y alcoxi(1-6C)carbonilo, o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre,
 15 y donde los átomos de carbono adyacentes de cualquier cadena de alqueno(2-6C) dentro del grupo Q^1-L están opcionalmente separados por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO₂, N(R^7), CO, CH(OR⁷), CON(R^7), N(R^7)CO, SO₂N(R^7), N(R^7)SO₂, CH=CH y C≡C, donde R^7 es hidrógeno o alquilo(1-6C),

20 y donde cualquiera de los grupos CH₂ o CH₃ dentro del grupo Q^1-L , excepto los de dentro de un grupo cicloalquilo(3-8C), cicloalqueno(3-8C) o heterocíclico, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, carboxilo, carbamoilo, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonylo, alquil(1-6C)sulfonyloxi, alquil(1-6C)sulfonyloxi, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanilo(2-6C), alcanilo(2-6C)oxi, alcanilo(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)-alcanilo(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alcanilo(1-6C)sulfonylamino y N-alquil(1-6C)-alcanilo(1-6C)sulfonylamino, o de un grupo de la fórmula:



30 en la que X^1 es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R^8), CO, CH(OR⁸), CON(R^8), N(R^8)CO, SO₂N(R^8), N(R^8)SO₂, C(R^8)₂O, C(R^8)₂S y N(R^8)C(R^8)₂, donde cada R^8 es independientemente hidrógeno o alquilo(1-6C), y Q^2 se selecciona de arilo, aril-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-8C), cicloalquil(3-8C)-alquilo(1-6C), cicloalqueno(3-8C), cicloalqueno(3-8C)-alquilo(1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo(1-6C), heterocíclico o heterocíclico-alquilo(1-6C), y donde cualquier grupo cicloalquilo(3-8C), cicloalqueno(3-8C), heteroarilo, arilo o heteroarilo dentro del grupo Q^1-L lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que

pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, formilo, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquino(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi, alquino(2-6C)oxi, alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanoilo(2-6C), alcanoil(2-6C)oxi, alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)-alcanoil(2-6C)amino, aminoalcanoilo(2-6C), N-alquil(1-6C)aminoalcanoilo(2-6C), N,N-di-[alquil(1-6C)]aminoalcanoilo(2-6C), N-alquil(1-6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alcano(1-6C)sulfonilamino y N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en la que X^2 es un enlace directo o se selecciona de O y N(R^{10}), donde R^{10} es hidrógeno o alquilo(1-6C), y R^9 se selecciona de halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), carboxi-alquilo(1-6C), amino-alquilo(1-6C), N-alquil(1-6C)amino-alquilo(1-6C), N,N-di-[alquil(1-6C)]amino-alquilo(1-6C), carbamoil-alquilo(1-6C), N-alquil(1-6C)carbamoil-alquilo(1-6C), N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoil-alquilo(1-6C), alcanoil(2-6C)-alquilo(1-6C) o alcoxi(1-6C)carbonil-alquilo(1-6C), o de un grupo de la fórmula:



en la que X^3 es un enlace directo o se selecciona de O, CO y N(R^{11}), donde R^{11} es hidrógeno o alquilo(1-6C), y Q^3 se selecciona de arilo, aril-alquilo(1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-8C), cicloalquil(3-8C)-alquilo(1-6C), heterociclilo o heterocicliil-alquilo(1-6C) cuyo grupo Q^3 lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C), y donde cualquier grupo heterociclilo o isoindolilo dentro del grupo Q^3 -L- lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo;

G^1 y G^2 se selecciona cada uno, independientemente, de hidrógeno y halógeno;

G^3 y G^4 se selecciona cada uno, independientemente, de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquino(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi, alquino(2-6C)oxi, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, arilo y heteroarilo, y donde cualquier grupo arilo o heteroarilo dentro de cualquiera de G^3 y G^4 lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquino(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi, alquino(2-6C)oxi, alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino y di-[alquil(1-6C)]amino;

Z es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO_2 , N(R^{12}), CH(OR^{12}), CO, CON(R^{12}), N(R^{12})CO, $SO_2N(R^{12})$, N(R^{12}) SO_2 , C(R^{12}) $_2$, OC(R^{12}) $_2$, C(R^{12}) $_2$ O, SC(R^{12}) $_2$, C(R^{12}) $_2$ S, CO, C(R^{12}) $_2$ N(R^{12}) y N(R^{12})C(R^{12}) $_2$ donde cada R^{12} es, independientemente, hidrógeno o alquilo(1-6C),

Q^4 es arilo o heteroarilo, cuyo arilo o heteroarilo lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, formilo, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquino(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi, alquino(2-6C)oxi, alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanoilo(2-6C), alcanoil(2-6C)oxi, alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)-alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alcano(1-6C)sulfonilamino y N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en la que X^4 es un enlace directo o se selecciona de O y N(R^{14}), donde R^{14} es hidrógeno o alquilo(1-6C), y R^{13} se selecciona de halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), carboxi-alquilo(1-6C), amino-alquilo(1-6C), N-alquil(1-6C)amino-alquilo(1-6C), N,N-di-[alquil(1-6C)]amino-alquilo(1-6C), carbamoil-alquilo(1-6C), N-alquil(1-6C)carbamoil-alquilo(1-6C), N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoil-alquilo(1-6C), alcanoil(2-6C)-alquilo(1-6C) o alcoxi(1-6C)carbonil-alquilo(1-6C), o de un grupo de la fórmula:

-Q⁵

5 en la que Q⁵ se selecciona de arilo, heteroarilo o heterociclilo, cuyo grupo Q⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), amino, alquil(1-6C)amino y di-[alquil(1-6C)]amino,
 10 y donde cualquiera de los grupos CH₂ o CH₃ dentro del grupo Q⁴-Z-, excepto los de dentro de un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o alquilo(1-6C),
 y cualquier grupo heterociclilo dentro del grupo Q⁴-Z- lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo;
 y con la condición de que cuando Q¹ es hidroxilo, isoindolilo o un grupo de la sub-fórmula (i), entonces y no es 1;
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 En esta memoria descriptiva el término genérico "alquilo" incluye tanto los grupos alquilo de cadena lineal como los de cadena ramificada tales como propilo, isopropilo y *tert*-butilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas para la versión de cadena lineal solamente y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada tales como "isopropilo" son específicas para la versión de cadena ramificada solamente. Una convención análoga se aplica a otros términos genéricos, por ejemplo alcoxi(1-6C) incluye metoxi, etoxi e isopropoxi, alquil(1-6C)amino incluye metilamino, etilamino e isopropilamino y di-[alquil(1-6C)]amino incluye dimetilamino, dietilamino y N-isopropil-N-metilamino.

20 Se debe entender que, en la medida en que algunos compuestos de la fórmula I definida antes pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas en virtud de uno o más átomos de carbono asimétricos, la invención incluye en su definición cualquiera de tales formas ópticamente activas o racémicas que tienen la actividad mencionada antes. Se debe entender además que en los nombres de los compuestos quirales, (R,S) indica cualquier mezcla escalémica o racémica mientras que (R) y (S) indican los enantiómeros. En ausencia de (R,S), (R) o (S) en el nombre se debe entender que el nombre se refiere a cualquier mezcla escalémica o racémica, donde una mezcla
 25 escalémica contiene los enantiómeros R y S en cualquier proporción relativa y una mezcla racémica contiene los enantiómeros R y S en la proporción 50:50. La síntesis de formas ópticamente activas se puede realizar por métodos convencionales de la química orgánica bien conocidos en la técnica, por ejemplo por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o por resolución de una forma racémica. Similarmente, la actividad mencionada antes se puede evaluar utilizando las técnicas estándar de laboratorio a las que se hace referencia más
 30 adelante en esta memoria.

Los valores adecuados para los radicales genéricos aludidos antes incluyen los que se indican a continuación.

Un valor adecuado para uno cualquiera de los sustituyentes en esta memoria (por ejemplo G³, G⁴, Q², Q³, Q⁴ y/o Q⁵) cuando es arilo, es por ejemplo, fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo.

35 Un valor adecuado para uno cualquiera de los sustituyentes en esta memoria, cuando es un grupo cicloalquilo(3-8C) (por ejemplo Q¹, Q² y/o Q³) es por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclo-octilo o biciclo[2.2.1]heptilo. Un valor adecuado para uno cualquiera de los sustituyentes en esta memoria, cuando es un grupo cicloalquenilo(3-8C) (por ejemplo Q¹ y/o Q²) es por ejemplo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo o ciclo-octenilo.

40 Un valor adecuado para uno cualquiera de los sustituyentes en esta memoria, cuando es heteroarilo (por ejemplo Q², Q³, Q⁴ y/o Q⁵) es por ejemplo, un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo aromático bicíclico de 9 o 10 miembros con hasta cinco heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, por ejemplo furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazenilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, indolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzofurazanilo,
 45 quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo o naftiridinilo. Los grupos heteroarilo particulares incluyen, por ejemplo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo e isoxazolilo.

50 Un valor adecuado para el sustituyente Q¹ cuando es un grupo de la sub-fórmula (i) y R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo saturado (esto es sistemas de anillo con el máximo grado de saturación) (opcionalmente sustituido) de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, es un anillo monocíclico con hasta un total de tres heteroátomos. Los grupos heterociclilo más adecuados de la sub-fórmula (i) pueden incluir, por ejemplo, anillos de heterociclilo monocíclicos saturados (opcionalmente sustituidos) de 4, 5, 6 o 7 miembros que contienen opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre (particularmente seleccionados de nitrógeno y oxígeno). Ejemplos de tales grupos
 55 incluyen azetidino, pirrolidino, morfolino, imidazolidino, pirazolidino, tiomorfolino, piperidino, piperazino, oxazolidino, diazepamilo u oxazepamilo, particularmente pirrolidino, morfolino, imidazolidino, piperidino, piperazino, oxazolidino, u oxazepamilo, más particularmente pirrolidino, morfolino, piperidino, piperazino u

5 oxazolidinilo. Un átomo de nitrógeno o de azufre dentro de un grupo heterociclilo de la sub-fórmula (i) se puede oxidar para dar el correspondiente óxido de N o S, por ejemplo 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Un valor adecuado para el grupo heterociclilo de la sub-fórmula (i) que lleva 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo es, por ejemplo, 3-oxomorfolinilo, 2-oxo-oxazolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-tioxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-tioxoimidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,5-dioxoimidazolidinilo, 2,6-dioxopiperidinilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo o 2-oxopiperazinilo.

10 Los grupos heterociclilo particulares de la sub-fórmula (i) incluyen, por ejemplo, anillos de heterociclilo monocíclicos saturados (opcionalmente sustituidos) de 5 o 6 miembros que contienen opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre (más particularmente seleccionados de nitrógeno y oxígeno). Otros grupos heterociclilo particulares de la sub-fórmula (i) incluyen, por ejemplo, anillos de heterociclilo monocíclicos saturados (opcionalmente sustituidos) de 5 o 6 miembros que contienen opcionalmente 1 heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre (más particularmente seleccionado de nitrógeno y oxígeno). Ejemplos de tales grupos incluyen pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo u oxazolidinilo, particularmente pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo u oxazolidinilo.

15 Un valor adecuado para uno cualquiera de los sustituyentes aparte del grupo de la sub-fórmula (i) como se ha definido aquí anteriormente (por ejemplo Q², Q³ y/o Q⁵) cuando es un heterociclilo es un anillo monocíclico o bicíclico no aromático (opcionalmente sustituido), saturado (esto es, sistemas de anillo con el máximo grado de saturación) o parcialmente saturado (esto es, sistemas de anillo que retienen algún grado de insaturación, pero no el total) de 3 a 20 10 miembros con hasta cinco heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, los cuales, a menos que se especifique otra cosa, pueden estar unidos a carbono o nitrógeno. Ejemplos de tales grupos heterociclilo incluyen oxiranilo, oxetanilo, azetidino, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, oxepanilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotiopiranilo, oxazepanilo, pirazolidinilo, diazepanilo, decahidroisoquinolinilo o decahidroquinolinilo. Un átomo de nitrógeno o de azufre dentro de un grupo heterociclilo se puede oxidar para dar el correspondiente óxido de N o S, por ejemplo 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 1-oxotetrahidrotienilo, 1,1-dioxotetrahidrotiopiranilo o 1-oxotetrahidrotiopiranilo. Un valor adecuado para un grupo heterociclilo que lleva 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo es, por ejemplo, 2-oxopirrolidinilo, 2-tioxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-tioxoimidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,5-dioxoimidazolidinilo, 2,6-dioxopiperidinilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo o 2-oxo-oxazolidinilo.

35 Los grupos heterociclilo particulares incluyen, por ejemplo, anillos heterociclilo monocíclicos no aromáticos saturados o parcialmente saturados (opcionalmente sustituidos) de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros con 1 heteroátomo de nitrógeno o azufre en el anillo y opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de tales anillos incluyen azetidino, oxazepanilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotiopiranilo, tiomorfolinilo, pirazolidinilo y diazepanilo.

40 Otros grupos heterociclilo particulares incluyen, por ejemplo, anillos heterociclilo monocíclicos no aromáticos saturados o parcialmente saturados (opcionalmente sustituidos) de 4, 5, 6 o 7 miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre tales como oxetanilo, azetidino, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, oxepanilo, oxazepanilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tiomorfolinilo piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotiopiranilo, pirazolidinilo o diazepanilo.

45 Otros grupos heterociclilo particulares incluyen, por ejemplo anillos heterociclilo monocíclicos no aromáticos saturados o parcialmente saturados (opcionalmente sustituidos) de 4, 5, 6 o 7 miembros que contienen 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre tales como piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo.

50 Otros grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, anillos heterociclilo monocíclicos no aromáticos saturados o parcialmente saturados (opcionalmente sustituidos) de 4, 5, 6 o 7 miembros que contienen 1 o 2 átomos de oxígeno tales como oxetanilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, oxepanilo o tetrahidropiranilo, particularmente tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo o tetrahidropiranilo (por ejemplo tetrahidrofuran-2-ilo y tetrahidropiran-4-ilo).

55 Un valor adecuado para un sustituyente en esta memoria cuando es heterociclil-alquilo(1-6C) es, por ejemplo, heterociclilmetilo, 2-heterocicliletilo y 3-heterociclilpropilo. La invención comprende los valores adecuados correspondientes para otros sustituyentes cuando, por ejemplo, en lugar de un grupo heterociclil-alquilo(1-6C), está presente un grupo cicloalquil(3-8C)-alquilo(1-6C) o cicloalquenil(3-8C)-alquilo(1-6C).

Los valores adecuados para cualquiera de los sustituyentes en esta memoria, por ejemplo los grupos 'R' (R¹ a R¹⁴), los grupos 'Q' (Q¹ a Q⁵) o los grupos 'G' (G¹ a G⁴) incluyen:-

para halógeno	fluoro, cloro, bromo y yodo;
para alquilo(1-6C):	metilo, etilo, propilo, isopropilo y <i>terc</i> -butilo;
para alqueno(2-8C):	vinilo, isopropenilo, alilo y but-2-enilo;
para alquino(2-8C):	etinilo, 2-propinilo y but-2-inilo;
para alcoxi(1-6C):	metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi;
para alqueno(2-6C)oxi:	viniloxi y aliloxi;
para alquino(2-6C)oxi:	etinoxido y 2-propinoxido;
para alquilo(1-6C)tio:	metiltio, etiltio y propiltio;
para alquilo(1-6C)sulfino:	metilsulfino y etilsulfino;
para alquilo(1-6C)sulfonilo:	metilsulfonilo y etilsulfonilo;
para alquilo(1-6C)sulfinoxido:	metilsulfinoxido y etilsulfinoxido;
para alquilo(1-6C)sulfonoxido:	metilsulfonoxido y etilsulfonoxido;
para alquilo(1-6C)amino:	metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino y butilamino;
para di-[alquilo(1-6C)] amino:	dimetilamino, dietilamino, N-etil-N-metilamino y diisopropilamino;
para alcoxi(1-6C)carbonilo:	metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo y <i>terc</i> -butoxicarbonilo;
para N-alquilo(1-6C)carbamoilo:	N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo y N-propilcarbamoilo;
para N,N-di-[alquilo(1-6C)]carbamoilo:	N,N-dimetilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo y N,N-dietilcarbamoilo;
para alcanilo(2-6C):	acetilo, propionilo, butirilo e isobutirilo;
para alcanilo(2-6C)oxi:	acetoxi y propionoxido;
para alcanilo(2-6C)amino:	acetamido y propionamido;
para aminoalcanilo(2-6C):	aminoacetilo y aminopropionilo;
para N-alquilo(1-6C)-alcanilo(2-6C)amino:	N-metilacetamido y N-metilpropionamido;
para N-alquilo(1-6C)aminoalcanilo(2-6C):	N-metilaminoacetilo y N-etilaminoacetilo;
para N,N-di-[alquilo(1-6C)]aminoalcanilo(2-6C):	N,N-dimetilaminoacetilo y N,N-dietilaminoacetilo;
para N-alquilo(1-6C)sulfamoilo:	N-metilsulfamoilo y N-etilsulfamoilo;
para N,N-di-[alquilo(1-6C)]sulfamoilo:	N,N-dimetilsulfamoilo;
para alcanilo(1-6C)sulfonilamino:	metanosulfonilamino y etanosulfonilamino;
para N-alquilo(1-6C)-alcanilo(1-6C)sulfonilamino:	N-metilmetanosulfonilamino y N-metiletanosulfonilamino;
para amino-alquilo(1-6C):	aminometilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo y 3-aminopropilo;
para N-alquilo(1-6C)amino-alquilo(1-6C):	metilaminometilo, etilaminometilo, 1-metilaminoetilo, 2-metilaminoetilo, 2-etilaminoetilo y 3-metilaminopropilo;
para N,N-di-[alquilo(1-6C)]amino-alquilo(1-6C):	dimetilaminometilo, dietilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo y 3-dimetilaminopropilo;
para halógeno-alquilo(1-6C):	clorometilo, 2-cloroetilo, 1-cloroetilo y 3-cloropropilo;
para hidroxialquilo(1-6C):	hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo y 3-hidroxipropilo;
para alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C):	metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 3-metoxipropilo;
para carboxialquilo(1-6C):	carboximetilo y 2-carboxietilo;
para cianoalquilo(1-6C):	cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianoetilo y 3-cianopropilo;
para alcoxi(1-6C)carbonilalquilo(1-6C):	metoxicarbonilmetilo, 2-(metoxicarbonil)etilo, etoxicarbonilmetilo, 2-(etoxicarbonil)etilo, propoxicarbonilmetilo y <i>terc</i> -butoxicarboniletilo;
para alcanilo(2-6C)-alquilo(1-6C):	acetilmetilo y 2-acetiletilo;

para carbamoil-alquilo(1-6C):	carbamoilmetilo, 1-carbamoiletilo, 2-carbamoiletilo y 3-carbamoilpropilo;
para N-alquil(1-6C)carbamoil-alquilo(1-6C):	N-metilcarbamoilmetilo, N-etilcarbamoilmetilo, N-propilcarbamoilmetilo, 1-(N-metilcarbamoil)etilo, 1-(N-etilcarbamoil)etilo, 2-(N-metilcarbamoil)etilo, 2-(N-etilcarbamoil)etilo y 3-(N-metilcarbamoil)propilo; y
para N,N-di[alquil(1-6C)]carbamoil-alquilo(1-6C):	N,N-dimetilcarbamoilmetilo, N,N-dietilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, y 3-(N,N-dimetilcarbamoil)propilo.

5 Cuando en esta memoria descriptiva se hace referencia a un grupo alquilo(1-4C) se debe entender que tales grupos se refieren a grupos alquilo que contienen hasta 4 átomos de carbono. Un experto se dará cuenta de que son ejemplos representativos de tales grupos los listados anteriormente bajo alquilo(1-6C) que contienen hasta 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y *terc*-butilo. Similarmente, la referencia a un grupo alquilo(1-3C) se refiere a grupos alquilo que contienen hasta 3 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo e isopropilo. Se adopta una convención similar para los otros grupos listados tales como alcoxi(1-4C), alquenilo(2-4C), alquiilo(2-4C) y alcanilo(2-4C).

10 Cuando, como se define aquí, en el grupo de la fórmula $-Z-Q^4$, Z es, por ejemplo, un grupo de enlace $OC(R^{12})_2$, es el átomo de oxígeno y no el átomo de carbono, del grupo de enlace $OC(R^{12})_2$ el que está unido al anillo fenilo de la fórmula I y el átomo de carbono el que está unido al grupo Q^4 . Similarmente cuando Z es un grupo de enlace $N(R^{12})C(R^{12})_2$, el átomo de nitrógeno del grupo $N(R^{12})C(R^{12})_2$ está unido al anillo de fenilo de la fórmula I y el átomo de carbono está unido al grupo Q^4 . Se aplica una convención similar a otros grupos de enlace usados aquí, por ejemplo cuando cualquier grupo CH_2 o CH_3 dentro del grupo Q^1-L lleva un sustituyente $-X^1-Q^2$ y X^1 es $SO_1N(R^8)$, el grupo SO_2 está unido al átomo de carbono y el átomo de nitrógeno está unido al grupo Q^2 .

15 Se debe entender que las referencias que se hacen aquí a los átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena de alquileo(2-6C) dentro del grupo Q^1-L que están opcionalmente separados por la inserción en la cadena de un grupo tal como O o $C\equiv C$ se refieren a la inserción del grupo especificado entre dos átomos de carbono en una cadena de alquileo. Por ejemplo, cuando L es un grupo $-(CH_2CH_2)-$, la inserción de un grupo $C\equiv C$ en la cadena de etileno da lugar a un grupo but-2-inilo.

20 Se debe entender que las referencias que se hacen aquí a los sustituyentes sobre los grupos CH_2 o CH_3 dentro del grupo Q^1-L se refieren a sustituyentes sobre cualquier grupo CH_2 y/o CH_3 que está presente en un grupo Q^1 y/o en un grupo L, esto es cuando el grupo Q^1 y/o el grupo L se definen de forma que incluyen un grupo CH_2 y/o un grupo CH_3 . Cuando se listan grupos particulares por ejemplo para un grupo Q^1 y se hace referencia a sustituyentes sobre los grupos CH_2 y/o CH_3 dentro del grupo Q^1-L , entonces el grupo Q^1 es como se define particularmente y el grupo L es como se define en otro lugar de la memoria descriptiva, a menos que se especifique también un grupo particular para el grupo L. Se aplica una convención similar a las referencias que se hacen aquí a los sustituyentes sobre cualquier grupo cicloalquilo(3-8C), cicloalquenilo(3-8C), heterociclilo, arilo o heteroarilo dentro del grupo Q^1-L , a las referencias que se hacen aquí a los sustituyentes oxo o tioxo sobre cualquier grupo heterociclilo o isoindolilo dentro del grupo Q^1-L , a las referencias que se hacen aquí a los sustituyentes sobre cualquier grupo CH_2 y/o CH_3 dentro del grupo Q^4-Z y a las referencias que se hacen aquí a los sustituyentes oxo o tioxo sobre cualquier grupo heterociclilo dentro del grupo Q^4-Z .

25 Cuando se hace referencia aquí a un grupo CH_2 o CH_3 que lleva opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes, hay adecuadamente 1 o 2 sustituyentes presentes en cada grupo CH_2 dicho y hay adecuadamente 1, 2 o 3 sustituyentes presentes en cada grupo CH_3 dicho.

30 A modo de ilustración solamente, cuando se hace referencia aquí a cualquier grupo CH_2 o CH_3 que lleva opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 un sustituyente halógeno, los sustituyentes adecuados así formados incluyen, por ejemplo, grupos alquilo(1-6C) sustituidos con halógeno tales como 2-cloroetilo y 3-cloroetilo.

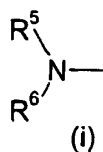
Se debe entender que el anillo de pirazolopirimidina de la fórmula I lleva un átomo de hidrógeno en la posición 1.

35 Se debe entender que ciertos compuestos de la fórmula I pueden existir en formas solvatadas así como en formas no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Se debe entender que la invención engloba todas estas formas solvatadas que presentan un efecto inhibitor sobre un receptor tirosina-cinasa erbB, tal como actividad anti-proliferativa.

40 Se debe entender también que ciertos compuestos de la fórmula I pueden presentar polimorfismo, y que la invención engloba todas estas formas que presentan un efecto inhibitor sobre un receptor tirosina-cinasa erbB, tal como actividad anti-proliferativa.

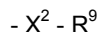
Se debe entender también que la invención se refiere a todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I que presentan un efecto inhibitor sobre un receptor tirosina-cinasa erbB, tal como actividad anti-proliferativa.

- 5 Una sal adecuada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula I, por ejemplo una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, trifluoroacético, cítrico o maleico; o, por ejemplo, una sal de un compuesto de la fórmula I que es suficientemente ácido, por ejemplo una sal de un metal alcalino o alcalino-térreo tal como una sal de calcio o magnesio, o una sal de amonio, o una sal con una base orgánica tal como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.
- 10 Los nuevos compuestos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, compuestos de pirazolopirimidina de la fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en los que, a menos que se indique otra cosa, cada uno de R^1 , R^2 , L, Q^1 , G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , Z y Q^4 tiene cualquiera de los significados definidos aquí anteriormente o en los párrafos (a) a (jjj) que siguen:-
- (a) R^1 se selecciona de hidrógeno y alquilo(1-3C);
- 15 (b) R^1 es hidrógeno;
- (c) R^2 se selecciona de hidrógeno y alquilo(1-3C);
- (d) R^2 es hidrógeno;
- (e) R^1 y R^2 son ambos hidrógeno;
- 20 (f) L es $-(CR^3R^4)_y-$, donde y es 1, 2 o 3 y cada uno de R^3 y R^4 se selecciona, independientemente, de hidrógeno y alquilo(1-4C) (tal como alquilo(1-3C));
- (g) L es $-(CH_2)_y-$, donde y es 1, 2 o 3 (particularmente y es 2 o 3, más particularmente y es 2);
- 25 (h) Q^1 se selecciona de hidroxilo, isoindolilo, cicloalquilo(3-8C) y cicloalquenilo(3-8C), o Q^1 es un grupo de la sub-fórmula (i) como se ha definido anteriormente, y donde cualquiera de los grupos CH_2 o CH_3 dentro del grupo Q^1-L- , excepto los de dentro de un grupo cicloalquilo(3-8C), cicloalquenilo(3-8C) o heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 o 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí antes, y donde cualquier grupo cicloalquilo(3-8C), cicloalquenilo(3-8C), heterociclilo, arilo o heteroarilo dentro del grupo Q^1-L- lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí antes, y donde cualquier grupo heterociclilo o isoindolilo dentro del grupo Q^1-L- lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo;
- 30 (i) Q^1 se selecciona de hidroxilo, isoindolilo y alquilo(1-6C), o Q^1 es un grupo de la sub-fórmula (i) como se ha definido aquí anteriormente, y donde cualquiera de los grupos CH_2 o CH_3 dentro del grupo Q^1-L- , excepto los de dentro de un grupo heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 o 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí anteriormente, y donde cualquier grupo cicloalquilo(3-8C), cicloalquenilo(3-8C), heterociclilo, arilo o heteroarilo dentro del grupo Q^1-L- lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí anteriormente, y donde cualquier grupo heterociclilo o isoindolilo dentro del grupo Q^1-L- lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo;
- 35 (j) Q^1 se selecciona de hidroxilo, isoindolilo, alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-8C) y cicloalquenilo(3-8C), o Q^1 es un grupo de la sub-fórmula (i):
- 40

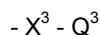


en la que R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(1-4C), alcanilo(2-4C) y alcoxi(1-4C)carbonilo, o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo saturado de 5, 6 o 7 (particularmente 5 o 6) miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre,

5 y donde cualquiera de los grupos CH₂ o CH₃ dentro del grupo Q¹-L-, excepto los de dentro de un grupo cicloalquilo(3-8C), cicloalqueno(3-8C) o heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 o 2), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanilo(2-6C) o alcanilo(2-6C)oxi, y donde cualquier grupo cicloalquilo(3-8C), cicloalqueno(3-8C) o heterociclilo dentro del grupo Q¹-L- lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, formilo, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquino(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi, alquino(2-6C)oxi, alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanilo(2-6C), alcanilo(2-6C)oxi, o de un grupo de la fórmula:



20 en la que X² es un enlace directo o se selecciona de O y N(R¹⁰), donde R¹⁰ es hidrógeno o alquilo(1-3C), y R⁹ se selecciona de halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C) y ciano-alquilo(1-6C), o de un grupo de la fórmula:



25 en la que X³ es un enlace directo o se selecciona de O, CO y N(R¹¹), donde R¹¹ es hidrógeno o alquilo(1-3C), y Q³ se selecciona de cicloalquilo(3-8C), cicloalquil(3-8C)-alquilo(1-6C), heterociclilo o heterociclil-alquilo(1-6C) cuyo grupo Q³ lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, alquilo(1-3C) y alcoxi(1-3C), y donde cualquier grupo heterociclilo o isoindolilo dentro del grupo Q¹-L- lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo;

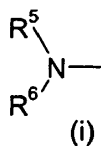
30 (k) Q¹ se selecciona de hidroxilo, isoindolilo y alquilo(1-6C), o Q¹ es un grupo de la sub-fórmula (i) como se ha definido aquí anteriormente en (j),

35 y donde cualquiera de los grupos CH₂ o CH₃ dentro del grupo Q¹-L-, excepto los de dentro de un grupo heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 o 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí anteriormente en (j), y donde cualquier grupo heterociclilo dentro del grupo Q¹-L- lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí anteriormente en (j), y donde cualquier grupo heterociclilo o isoindolilo dentro del grupo Q¹-L- lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo;

40 (l) Q¹ se selecciona de hidroxilo y alquilo(1-4C), o Q¹ es un grupo de la sub-fórmula (i) como se ha definido aquí anteriormente en (j),

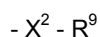
45 y donde cualquiera de los grupos CH₂ o CH₃ dentro del grupo Q¹-L-, excepto los de dentro de un grupo heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 o 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí anteriormente en (j), y donde cualquier grupo heterociclilo dentro del grupo Q¹-L- lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí anteriormente en (j), y donde cualquier grupo heterociclilo dentro del grupo Q¹-L- lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo;

(m) Q¹ se selecciona de hidroxilo, isoindolilo, alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-8C) y cicloalqueno(3-8C), o Q¹ es un grupo de la sub-fórmula (i):

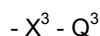


50

en la que R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(1-4C), alcanilo(2-4C) y alcoxi(1-4C)carbonilo, o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo saturado de 5, 6 o 7 (particularmente 5 o 6) miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre,
 5 y donde cualquiera de los grupos CH_2 o CH_3 dentro del grupo Q^1-L -, excepto los de dentro de un grupo cicloalquilo(3-8C), cicloalqueno(3-8C) o heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 o 2), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo y alquil(1-6C)sulfonilo,
 10 y donde cualquier grupo cicloalquilo(3-8C), cicloalqueno(3-8C) o heterociclilo dentro del grupo Q^1-L lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C) y alcanilo(2-6C), o de un grupo de la fórmula:



en la que X^2 es un enlace directo y R^9 se selecciona de hidroxilo-alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), o de un grupo de la fórmula:



en la que X^3 es un enlace directo y Q^3 es cicloalquilo(3-8C),
 y donde cualquier grupo heterociclilo o isoindolilo dentro del grupo Q^1-L lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo;

(n) Q^1 se selecciona de hidroxilo, isoindolilo y alquilo(1-6C), o Q^1 es un grupo de la sub-fórmula (i) como se ha definido aquí anteriormente en (m),

y donde cualquiera de los grupos CH_2 o CH_3 dentro del grupo Q^1-L -, excepto los de dentro de un grupo heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 o 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí anteriormente en (m),

y donde cualquier grupo heterociclilo dentro del grupo Q^1-L lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí anteriormente en (m),

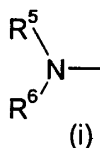
y donde cualquier grupo heterociclilo o isoindolilo dentro del grupo Q^1-L lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo;

(o) Q^1 se selecciona de hidroxilo y alquilo(1-4C), o Q^1 es un grupo de la sub-fórmula (i) como se ha definido aquí anteriormente en (m), y donde cualquiera de los grupos CH_2 o CH_3 dentro del grupo Q^1-L -, excepto los de dentro de un grupo heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 o 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí anteriormente en (m),

y donde cualquier grupo heterociclilo dentro del grupo Q^1-L lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí anteriormente en (m),

y donde cualquier grupo heterociclilo dentro del grupo Q^1-L lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo;

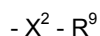
(p) Q^1 se selecciona de hidroxilo, isoindolilo, alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-8C) y cicloalqueno(3-8C), o Q^1 es un grupo de la sub-fórmula (i):



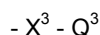
en la que R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(1-4C), alcanilo(2-4C) y alcoxi(1-4C)carbonilo, o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo saturado de 5, 6 o 7 (particularmente 5 o 6) miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre,

y donde cualquiera de los grupos CH_2 o CH_3 dentro del grupo Q^1-L -, excepto los de dentro de un grupo cicloalquilo(3-8C), cicloalqueno(3-8C) o heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 o 2), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi(1-6C) y alquil(1-6C)sulfonilo, y donde cualquier grupo

cicloalquilo(3-8C), cicloalquenilo(3-8C) o heterociclilo dentro del grupo Q¹-L- lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxí, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C) y alcanoil(2-6C), o de un grupo de la fórmula:



5 en la que X² es un enlace directo y R⁹ se selecciona de hidroxí-alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), o de un grupo de la fórmula:



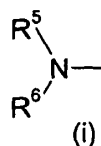
10 en la que X³ es un enlace directo y Q³ es cicloalquilo(3-8C), y donde cualquier grupo heterociclilo o isoindolilo dentro del grupo Q¹-L- lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo;

15 (q) Q¹ se selecciona de hidroxí, isoindolilo y alquilo(1-6C), o Q¹ es un grupo de la sub-fórmula (i) como se ha definido aquí anteriormente en (p), y donde cualquiera de los grupos CH₂ o CH₃ dentro del grupo Q¹-L-, excepto los de dentro de un grupo heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 o 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí anteriormente en (p), y donde cualquier grupo heterociclilo dentro del grupo Q¹-L- lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí anteriormente en (p), y donde cualquier grupo heterociclilo o isoindolilo dentro del grupo Q¹-L- lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo;

20 (r) Q¹ se selecciona de hidroxí y alquilo(1-4C), o Q¹ es un grupo de la sub-fórmula (i) como se ha definido aquí anteriormente en (p), y donde cualquiera de los grupos CH₂ o CH₃ dentro del grupo Q¹-L-, excepto los de dentro de un grupo heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 o 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí anteriormente en (p),

25 y donde cualquier grupo heterociclilo dentro del grupo Q¹-L- lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí anteriormente en (p), y donde cualquier grupo heterociclilo dentro del grupo Q¹-L- lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo;

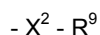
(s) Q¹ se selecciona de hidroxí, isoindolilo y alquilo(1-4C), o Q¹ es un grupo de la sub-fórmula (i):



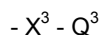
30 en la que R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(1-4C) y alcanoil(2-4C), o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo saturado de 5, 6 o 7 (particularmente 5 o 6) miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno y oxígeno,

35 y donde cualquiera de los grupos CH₂ o CH₃ dentro del grupo Q¹-L-, excepto los de dentro de un grupo heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 o 2), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxí, alcoxi(1-4C), alquil(1-4C)sulfoniloxi y alcanoil(2-4C),

40 y donde cualquier grupo heterociclilo dentro del grupo Q¹-L- lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de hidroxí y alquilo(1-4C), o de un grupo de la fórmula:



en la que X² es un enlace directo y R⁹ se selecciona de hidroxí-alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C)-alquilo(1-4C), o de un grupo de la fórmula:

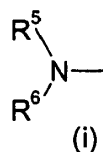


en la que X^3 es un enlace directo y Q^3 es cicloalquilo(3-8C),
y donde cualquier grupo heterociclilo o isoindolilo dentro del grupo Q^1 -L- lleva opcionalmente 1 o 2
sustituyentes oxo;

(t) Q^1 se selecciona de hidroxilo y alquilo(1-4C), o Q^1 es un grupo de la sub-fórmula (i) como se ha definido
aquí anteriormente en (s), y donde cualquiera de los grupos CH_2 o CH_3 dentro del grupo Q^1 -L-, excepto los
de dentro de un grupo heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno
o más sustituyentes (por ejemplo 1 o 2), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí
anteriormente en (s),

y donde cualquier grupo heterociclilo dentro del grupo Q^1 -L- lleva opcionalmente uno o más sustituyentes
(por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí anteriormente en (s),
y donde cualquier grupo heterociclilo dentro del grupo Q^1 -L- lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo;

(u) Q^1 es un grupo de la sub-fórmula (i):



en la que R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(1-6C) y alcanilo(2-6C), o R^5 y
 R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo saturado de 5, 6 o 7
(particularmente 5 o 6) miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales
seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre (particularmente seleccionados de
nitrógeno y oxígeno),

y donde cualquiera de los grupos CH_2 o CH_3 dentro del grupo Q^1 -L-, excepto los de dentro de un grupo
heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes
(por ejemplo 1 o 2), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino,
carboxi, carbamilo, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C),

y donde cualquier grupo heterociclilo dentro del grupo Q^1 -L- lleva opcionalmente uno o más sustituyentes
(por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo,
ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamilo, formilo, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquino(2-8C),
alcoxi(1-6C), alcanilo(2-6C) y alcanilo(2-6C)oxi, o de un grupo de la fórmula:



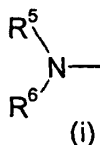
en la que X^2 es un enlace directo o se selecciona de O y $N(R^{10})$, donde R^{10} es hidrógeno o alquilo(1-3C), y
 R^9 se selecciona de halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C) y ciano-
alquilo(1-6C), o de un grupo de la fórmula:



en la que X^3 es un enlace directo o se selecciona de O, CO y $N(R^{11})$, donde R^{11} es hidrógeno o alquilo(1-
3C), y Q^3 se selecciona de arilo, arilo-alquilo(1-3C), heteroarilo, heteroarilo-alquilo(1-3C), cicloalquilo(3-6C),
cicloalquilo(3-6C)-alquilo(1-3C), heterociclilo o heterociclilo-alquilo(1-3C) cuyo grupo Q^3 lleva opcionalmente
uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, alquilo(1-3C) y
alcoxi(1-3C),

y donde cualquier grupo heterociclilo dentro del grupo Q^1 -L- lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo;

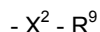
(v) Q^1 es un grupo de la sub-fórmula (i):



en la que R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(1-4C) y alcanilo(2-4C), o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo saturado de 5, 6 o 7 (particularmente 5 o 6) miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno y oxígeno,

5 y donde cualquiera de los grupos CH₂ o CH₃ dentro del grupo Q¹-L, excepto los de dentro de un grupo heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 o 2), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi(1-4C), alquil(1-4C)sulfonilo y alcanilo(2-4C),

10 y donde cualquier grupo heterociclilo dentro del grupo Q¹-L lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de hidroxilo y alquilo(1-4C), o de un grupo de la fórmula:



en la que X² es un enlace directo y R⁹ se selecciona de hidroxilo-alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C)-alquilo(1-6C), o de un grupo de la fórmula:



en la que X³ es un enlace directo y Q³ es cicloalquilo(3-6C)"

y donde cualquier grupo heterociclilo dentro del grupo Q¹-L lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo;

20 (w) L es -(CH₂)_y- donde y se selecciona de 1, 2 o 3 y Q¹ es como se ha definido aquí anteriormente en uno cualquiera de (h) a (v), con la condición de que cuando Q¹ es hidroxilo, isoindolilo o un grupo de la subfórmula (i), entonces y no es 1;

25 (x) El grupo Q¹-L se selecciona de 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-cloroetilo, 3-cloropropilo, 2-(metanosulfonilo)etilo, 2-aminoetilo, 2-(metilamino)etilo, 2-[(2-hidroxietil)amino]etilo, 2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]etilo, 2-[di-(2-hidroxietil)amino]etilo, 2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etilo, 2-(2-hidroxil-N-metilacetamido)etilo, 2-[(2-hidroxietil)acetamido]etilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, 2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etilo, 3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)propilo, 2-(2-metoximetilpirrolidin-1-il)etilo, 2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etilo, 2-piperazin-1-iletilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 2-(4-etilpiperazin-1-il)etilo, 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etilo, 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)etilo, 2-(2-oxopiperazin-4-il)etilo, 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etilo, 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propilo, 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etilo, 3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propilo, 2-(4-fluoropiperidin-1-il)etilo, 2-morfolin-4-iletilo, 2-(3-oxomorfolin-4-il)etilo, 3-morfolin-4-ilpropilo, 2-(2-oxo-oxazolidin-3-il)etilo y 2-(1,3-dioxo-isoindol-2-il)etilo;

35 (y) El grupo Q¹-L se selecciona de 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-cloroetilo, 3-cloropropilo, 2-(metanosulfonilo)etilo, 2-aminoetilo, 2-(metilamino)etilo, 2-[(2-hidroxietil)amino]etilo, 2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]etilo, 2-[di-(2-hidroxietil)amino]etilo, 2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etilo, 2-(2-hidroxil-N-metilacetamido)etilo, 2-[(2-hidroxietil)acetamido]etilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, 2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etilo, 3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)propilo, 2-(2-metoximetilpirrolidin-1-il)etilo, 2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etilo, 2-piperazin-1-iletilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 2-(4-etilpiperazin-1-il)etilo, 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etilo, 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)etilo, 2-(2-oxopiperazin-4-il)etilo, 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etilo, 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propilo, 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etilo, 3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propilo, 2-(4-fluoropiperidin-1-il)etilo, 2-morfolin-4-iletilo, 2-(3-oxomorfolin-4-il)etilo, 3-morfolin-4-ilpropilo, 2-(2-oxo-oxazolidin-3-il)etilo, 2-(1,3-dioxo-isoindol-2-il)etilo, 2-(4-metoxipiperidin-1-il)etilo, 2-(2,4-dioxo-imidazolidin-3-il)etilo y 2-(1,4-oxazepan-4-il)etilo;

(z) Al menos uno de G¹ y G² es hidrógeno;

45 (aa) G¹ y G² son ambos hidrógeno;

(bb) Uno de G³ y G⁴ es hidrógeno y el otro se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquino(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi, alquino(2-6C)oxi, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, arilo y heteroarilo,

50 y donde cualquier grupo arilo o heteroarilo dentro de G³ o G⁴ lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquino(2-8C), alcoxi(1-6C),

alquenil(2-6C)oxi, alquinil(2-6C)oxi, alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino y di-[alquil(1-6C)]amino;

5 (cc) G^3 y G^4 se selecciona cada uno, independientemente, de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, alquilo(1-6C), alquenilo(2-8C), alquinilo(2-8C), alcoxi(1-6C), alquenil(2-6C)oxi y alquinil(2-6C)oxi;

(dd) Uno de G^3 y G^4 es hidrógeno y el otro se selecciona de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, alquilo(1-6C), alquenilo(2-8C), alquinilo(2-8C), alcoxi(1-6C), alquenil(2-6C)oxi y alquinil(2-6C)oxi;

10 (ee) G^3 y G^4 se selecciona cada uno, independientemente, de hidrógeno, halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C) (particularmente hidrógeno, cloro, fluoro, alquilo(1-3C) y alcoxi(1-3C));

(ff) Uno de G^3 y G^4 es hidrógeno y el otro se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C);

(gg) G^3 y G^4 se selecciona cada uno, independientemente, de hidrógeno, cloro, fluoro, metilo, etilo y metoxi;

(hh) Uno de G^3 y G^4 es hidrógeno y el otro se selecciona de cloro, fluoro, metilo, etilo y metoxi;

15 (ii) Uno de G^3 y G^4 es hidrógeno y el otro se selecciona de cloro y metilo;

(jj) Uno de G^3 y G^4 es hidrógeno y el otro es cloro;

(kk) Uno de G^3 y G^4 es hidrógeno y el otro es metilo;

20 (ll) Z se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R¹²), CH(OR¹²), CO, CON(R¹²), N(R¹²)CO, SO₂N(R¹²), N(R¹²)SO₂, C(R¹²)₂, OC(R¹²)₂, C(R¹²)₂O, SC(R¹²)₂, C(R¹²)₂S, CO, C(R¹²)₂N(R¹²) y N(R¹²)C(R¹²)₂ donde cada R¹² es, independientemente, hidrógeno o alquilo(1-3C);

(mm) Z se selecciona de O y OC(R¹²)₂, donde cada R¹² es, independientemente, hidrógeno o alquilo(1-3C) (particularmente cada R¹² es hidrógeno);

(nn) Z es O;

25 (oo) Z es OC(R¹²)₂, donde cada R¹² es, independientemente, hidrógeno o alquilo(1-3C) (particularmente cada R¹² es hidrógeno);

30 (pp) Q⁴ se selecciona de fenilo y un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo heteroarilo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, y donde Q⁴ lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, formilo, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, alquilo(1-6C), alquenilo(2-8C), alquinilo(2-8C), alcoxi(1-6C), alquenil(2-6C)oxi, alquinil(2-6C)oxi, alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanoil(2-6C), alcanoil(2-6C)oxi, alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)-alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alcanoil(1-6C)sulfonilamino y N-alquil(1-6C)-alcanoil(1-6C)sulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



40 en la que X⁴ es un enlace directo o se selecciona de O y N(R¹⁴), donde R¹⁴ es hidrógeno o alquilo(1-6C), y R¹³ se selecciona de halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), ciano-alquilo(1-6C), carboxi-alquilo(1-6C), amino-alquilo(1-6C), N-alquil(1-6C)amino-alquilo(1-6C), N,N-di-[alquil(1-6C)]amino-alquilo(1-6C), carbamoilo-alquilo(1-6C), N-alquil(1-6C)carbamoilo-alquilo(1-6C), N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo-alquilo(1-6C), alcanoil(2-6C)-alquilo(1-6C) o alcoxi(1-6C)carbonil-alquilo(1-6C), o de un grupo de la fórmula:

-Q⁵

- 5 en la que Q⁵ se selecciona de arilo, heteroarilo o heterociclilo, cuyo grupo Q⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), amino, alquil(1-6C)amino y di-[alquil(1-6C)]amino, y donde cualquiera de los grupos CH₂ o CH₃ dentro del grupo Q⁴-Z, excepto los de dentro de un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o alquilo(1-6C), y cualquier grupo heterociclilo dentro del grupo Q⁴-Z lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo;
- 10 (qq) Q⁴ se selecciona de fenilo y un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo heteroarilo contiene 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre (particularmente seleccionado de oxígeno y nitrógeno, más particularmente nitrógeno), y donde Q⁴ lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí anteriormente en (pp);
- 15 (rr) Q⁴ se selecciona de fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,3-tiazolilo, 1H-imidazolilo, 1H-pirazolilo, 1,3-oxazolilo e isoxazolilo, y donde Q⁴ lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí anteriormente en (pp);
- 20 (ss) Q⁴ se selecciona de fenilo y piridinilo (tal como piridin-2-ilo o piridin-3-ilo), y donde Q⁴ lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí anteriormente en (pp);
- 25 (tt) Q⁴ se selecciona de fenilo y un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo heteroarilo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, y donde Q⁴ lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, formilo, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, alquilo(1-6C), alquenilo(2-8C), alquinilo(2-8C), alcoxi(1-6C), alquenil(2-6C)oxi, alquini(2-6C)oxi, alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanoil(2-6C), alcanoil(2-6C)oxi, alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)-alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alcano(1-6C)sulfonilamino y N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino, y donde cualquiera de los grupos CH₂ o CH₃ dentro del grupo Q⁴-Z, excepto los de dentro de un grupo fenilo o heteroarilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o alquilo(1-6C);
- 30 (uu) Q⁴ se selecciona de fenilo y un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo heteroarilo contiene 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre (particularmente seleccionado de oxígeno y nitrógeno, más particularmente nitrógeno), y donde Q⁴ lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí anteriormente en (tt);
- 35 (vv) Q⁴ se selecciona de fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,3-tiazolilo, 1H-imidazolilo, 1H-pirazolilo, 1,3-oxazolilo y isoxazolilo, y donde Q⁴ lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí anteriormente en (tt);
- 40 (ww) Q⁴ se selecciona de fenilo y piridinilo (tal como piridin-2-ilo o piridin-3-ilo), y donde Q⁴ lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí anteriormente en (tt);
- 45 (xx) Q⁴ se selecciona de fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,3-tiazolilo, 1H-imidazolilo, 1H-pirazolilo, 1,3-oxazolilo y isoxazolilo, y donde Q⁴ lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, carboxi, ciano, nitro, amino, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, 2-propinilo, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, acetilo, propionilo, metilamino, etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-metil-N-etilamino metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, acetoxi, acetamido, fluorometilo, 2-fluoroetilo, clorometilo, 2-cloroetilo, hidroximetilo, 2-hidroxi etilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, cianometilo, 2-cianoetilo, carboximetilo, 2-carboximetilo, aminometilo, metilaminometilo, etilaminometilo, N,N-dimetilaminometilo, N,N-dietilaminometilo, N-metil-N-etilaminometilo, 2-aminoetilo, 2-(metilamino)etilo, 2-
- 50
- 55

(etilamino)etilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 2-(N,N-dietilamino)etilo, 2-(N-metil-N-etilamino)etilo, carbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo y N,N-dimetilcarbamoilmetilo;

5 (yy) Q⁴ se selecciona de fenilo y piridinilo (tal como piridin-2-ilo o piridin-3-ilo), y donde Q⁴ lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí anteriormente en (xx);

10 (zz) Q⁴ se selecciona de fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,3-tiazolilo, 1*H*-imidazolilo, 1*H*-pirazolilo, 1,3-oxazolilo e isoxazolilo, y donde Q⁴ lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, metoxi y etoxi (particularmente seleccionados de fluoro y metilo);

(aaa) Q⁴ se selecciona de fenilo y piridinilo (tal como piridin-2-ilo o piridin-3-ilo), y donde Q⁴ lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí anteriormente en (zz);

(bbb) Q⁴ se selecciona de fenilo, 3-fluorofenilo, piridin-2-ilo y 6-metilpiridin-3-ilo;

15 (ccc) Q⁴ se selecciona de 3-fluorofenilo, piridin-2-ilo y 6-metilpiridin-3-ilo;

(ddd) Q⁴ es 3-fluorofenilo;

(eee) Q⁴ es piridin-2-ilo,

(fff) Q⁴ es 6-metilpiridin-3-ilo;

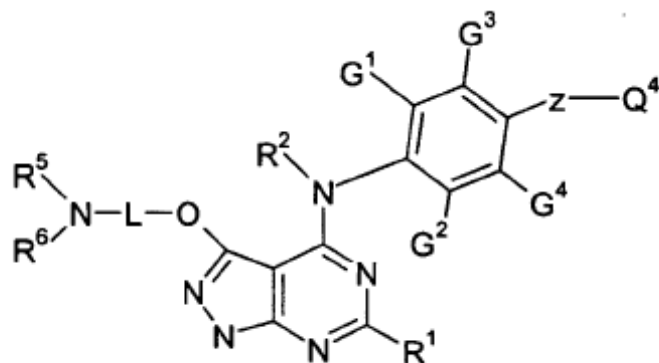
(ggg) Q⁴ es fenilo;

20 (hhh) Q⁴ se selecciona de fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,3-tiazolilo, 1*H*-imidazolilo, 1*H*-pirazolilo, 1,3-oxazolilo e isoxazolilo, y donde Q⁴ lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, metoxi y etoxi (particularmente seleccionados de fluoro y metilo),
25 y Z se selecciona de O y OC(R¹²)₂, donde cada R¹² es, independientemente, hidrógeno o alquilo(1-3C);

(iii) Q⁴ se selecciona de fenilo y piridinilo (particularmente piridin-2-ilo), y donde Q⁴ lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí anteriormente en (hhh), y Z es OC(R¹²)₂, donde cada R¹² es, independientemente, hidrógeno o alquilo(1-3C); y

30 (jjj) Q⁴ es piridinilo (particularmente piridin-3-ilo), y donde Q⁴ lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, como se han definido aquí anteriormente en (hhh), y Z es O.

Según un segundo aspecto de la invención se proporciona un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula **1a**:



fórmula Ia

en la que:

R^1 se selecciona de hidrógeno, trifluorometilo, alquilo(1-3C) y alcoxi(1-3C);

R^2 se selecciona de hidrógeno y alquilo(1-6C);

5 L es $-(CR^3R^4)_y-$, donde y es 2, 3 o 4 y cada uno de R^3 y R^4 se selecciona, independientemente, de hidrógeno y alquilo(1-6C);

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(1-6C), alcanoilo(2-6C) y alcoxi(1-6C)carbonilo, o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre,

10 y donde los átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena de alquilenos(2-6C) dentro del grupo R^5R^6N-L- están opcionalmente separados por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO₂, N(R^7), CO, CH(OR⁷), CON(R^7), N(R^7)CO, SO₂N(R^7), N(R^7)SO₂, CH=CH y C≡C, donde R^7 es hidrógeno o alquilo(1-6C),

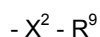
15 y donde cualquiera de los grupos CH₂ o CH₃ dentro del grupo R^5R^6N-L- , excepto los de dentro de un grupo heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, carboxilo, carbamoilo, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanoilo(2-6C), alcanoil(2-6C)oxi, alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)-alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alcano(1-6C)sulfonilamino y N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



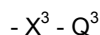
25 en la que X^1 es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R^8), CO, CH(OR⁸), CON(R^8), N(R^8)CO, SO₂N(R^8), N(R^8)SO₂, C(R^8)₂O, C(R^8)₂S y N(R^8)C(R^8)₂, donde cada R^8 es independientemente hidrógeno o alquilo(1-6C), y Q^2 se selecciona de arilo, aril-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-8C), cicloalquil(3-8C)-alquilo(1-6C), cicloalqueno(3-8C), cicloalqueno(3-8C)-alquilo(1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo(1-6C), heterociclilo o heterociclil-alquilo(1-6C),

30 y donde cualquier grupo cicloalquilo(3-8C), cicloalqueno(3-8C), heterociclilo, arilo o heteroarilo dentro del grupo R^5R^6N-L- lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, formilo, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alqueno(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi, alqueno(2-6C)oxi, alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanoilo(2-6C), alcanoil(2-6C)oxi, alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)-alcanoil(2-6C)amino, aminoalcanoilo(2-6C), N-alquil(1-6C)aminoalcanoilo(2-6C), N,N-di-[alquil(1-6C)]aminoalcanoilo(2-6C), N-alquil(1-6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alcano(1-6C)sulfonilamino y N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:

35



5 en la que X^2 es un enlace directo o se selecciona de O y $N(R^{10})$, donde R^{10} es hidrógeno o alquilo(1-6C), y R^9 se selecciona de halógeno-alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), carboxialquilo(1-6C), aminoalquilo(1-6C), N-alquil(1-6C)aminoalquilo(1-6C), N,N-di[alquil(1-6C)]aminoalquilo(1-6C), carbamoilalquilo(1-6C), N-alquil(1-6C)carbamoilalquilo(1-6C), N,N-di[alquil(1-6C)]carbamoilalquilo(1-6C), alcanoil(2-6C)-alquilo(1-6C) o alcoxi(1-6C)carbonilalquilo(1-6C), o de un grupo de la fórmula:



10 en la que X^3 es un enlace directo o se selecciona de O, CO y $N(R^{11})$, donde R^{11} es hidrógeno o alquilo(1-6C), y Q^3 se selecciona de arilo, arilalquilo(1-6C), heteroarilo, heteroarilalquilo(1-6C), cicloalquilo(3-8C), cicloalquil(3-8C)-alquilo(1-6C), heterociclilo o heterocicilalquilo(1-6C) cuyo grupo Q^3 lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C),
15 y donde cualquier grupo heterociclilo o isoindolilo dentro del grupo R^5R^6N-L lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo;

G^1 y G^2 se selecciona cada uno, independientemente, de hidrógeno y halógeno;

20 G^3 y G^4 se selecciona cada uno, independientemente, de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquino(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi, alquino(2-6C)oxi, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, arilo y heteroarilo, y donde cualquier grupo arilo o heteroarilo dentro de cualquiera de G^3 y G^4 lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquino(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi, alquino(2-6C)oxi, alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino y di-[alquil(1-6C)]amino;

25 Z es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, $N(R^{12})$, $CH(OR^{12})$, CO, $CON(R^{12})$, $N(R^{12})CO$, $SO_2N(R^{12})$, $N(R^{12})SO_2$, $C(R^{12})_2$, $OC(R^{12})_2$, $C(R^{12})_2O$, $SC(R^{12})_2$, $C(R^{12})_2S$, CO, $C(R^{12})_2N(R^{12})$ y $N(R^{12})C(R^{12})_2$ donde cada R^{12} es, independientemente, hidrógeno o alquilo(1-6C),

30 Q^4 es arilo o heteroarilo, cuyo arilo o heteroarilo lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, formilo, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquino(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi, alquino(2-6C)oxi, alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanoil(2-6C), alcanoil(2-6C)oxi, alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)-alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alcano(1-6C)sulfonilamino y N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



40 en la que X^4 es un enlace directo o se selecciona de O y $N(R^{14})$, donde R^{14} es hidrógeno o alquilo(1-6C), y R^{13} se selecciona de halógeno-alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), carboxialquilo(1-6C), aminoalquilo(1-6C), N-alquil(1-6C)aminoalquilo(1-6C), N,N-di[alquil(1-6C)]aminoalquilo(1-6C), carbamoilalquilo(1-6C), N-alquil(1-6C)carbamoilalquilo(1-6C), N,N-di[alquil(1-6C)]carbamoilalquilo(1-6C), alcanoil(2-6C)-alquilo(1-6C) o alcoxi(1-6C)carbonilalquilo(1-6C), o de un grupo de la fórmula:



45 en la que Q^5 se selecciona de arilo, heteroarilo o heterociclilo, cuyo grupo Q^5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), amino, alquil(1-6C)amino y di-[alquil(1-6C)]amino, y donde cualquiera de los grupos CH_2 o CH_3 dentro del grupo Q^4-Z , excepto los de dentro de un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o alquilo(1-6C),
50 y cualquier grupo heterociclilo dentro del grupo Q^4-Z lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se debe entender que el anillo de pirazolopirimidina de la fórmula **1a** lleva un átomo de hidrógeno en la posición 1.

En una realización de los compuestos de la fórmula **1a**, el grupo R¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo(1-3C). Particularmente, el grupo R¹ es hidrógeno.

5 En una realización de los compuestos de la fórmula **1a**, el grupo R² se selecciona de hidrógeno y alquilo(1-3C). Particularmente, el grupo R² es hidrógeno.

En una realización de los compuestos de la fórmula **1a**, el grupo L es -(CR³R⁴)_y-, donde y es 2 o 3 y cada R³ y R⁴ se selecciona independientemente, de hidrógeno y alquilo(1-3C). En particular, y es 2 o 3 y R³ y R⁴ son ambos hidrógeno. Más particularmente, y es 2 y R³ y R⁴ son ambos hidrógeno.

10 En una realización de los compuestos de la fórmula **1a**, los grupos R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(1-4C), alcanoilo(2-4C) y alcoxi(1-4C)carbonilo, o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo saturado de 5, 6 o 7 (particularmente 5 o 6) miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre (particularmente seleccionados de nitrógeno y oxígeno),

15 y donde cualquiera de los grupos CH₂ o CH₃ dentro del grupo R⁵R⁶N-L-, excepto los de dentro de un grupo heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 o 2), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)sulfoniloxi, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-

20 [alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanoilo(2-6C) y alcanoil(2-6C)oxi, y donde cualquier grupo heterociclilo dentro del grupo R⁵R⁶N-L- lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, formilo, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquino(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi, alquino(2-6C)oxi, alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanoilo(2-6C) y alcanoil(2-6C)oxi, o de un grupo de la fórmula:



en la que X² es un enlace directo o se selecciona de O y N(R¹⁰), donde R¹⁰ es hidrógeno o alquilo(1-3C), y R⁹ se selecciona de halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C) y ciano-alquilo(1-6C), o de un grupo de la fórmula:



en la que X³ es un enlace directo o se selecciona de O, CO y N(R¹¹), donde R¹¹ es hidrógeno o alquilo(1-3C), y Q³ se selecciona de cicloalquilo(3-8C), cicloalquil(3-8C)-alquilo(1-6C), heterociclilo o heterociclilo-alquilo(1-6C) cuyo grupo Q³ lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C),

35 y donde cualquier grupo heterociclilo dentro del grupo R⁵R⁶N-L- lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo.

Ejemplos de grupos R⁵R⁶N-L- particulares de los compuestos de la fórmula **1a** incluyen 2-aminoetilo, 2-(metilamino)etilo, 2-[(2-hidroxietil)amino]etilo, 2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]etilo, 2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etilo, 2-(2-hidroxil-N-metilacetamido)etilo, 2-[(2-hidroxietil)acetamido]etilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, 2-(2-hidroxiacetilpirrolidin-1-il)etilo, 3-(2-hidroxiacetilpirrolidin-1-il)propilo, 2-(2-metoximetilpirrolidin-1-il)etilo, 2-(3-hidroxiacetilpirrolidin-1-il)etilo, 2-piperazin-1-iletilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 2-(4-etilpiperazin-1-il)etilo, 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etilo, 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)etilo, 2-(2-oxopiperazin-1-il)etilo, 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etilo, 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propilo, 2-(4-hidroxiacetilpiperidin-1-il)etilo, 3-(4-hidroxiacetilpiperidin-1-il)propilo, 2-(4-fluoropiperidin-1-il)etilo, 2-morfolin-4-iletilo, 2-(3-oxomorfolin-4-il)etilo, 3-morfolin-4-ilpropilo, 2-(2-oxo-oxazolidin-3-il)etilo, 2-(4-metoxipiperidin-1-il)etilo, 2-(2,4-dioxoimidazolidin-3-il)etilo y 2-(1,4-oxazepan-4-il)etilo.

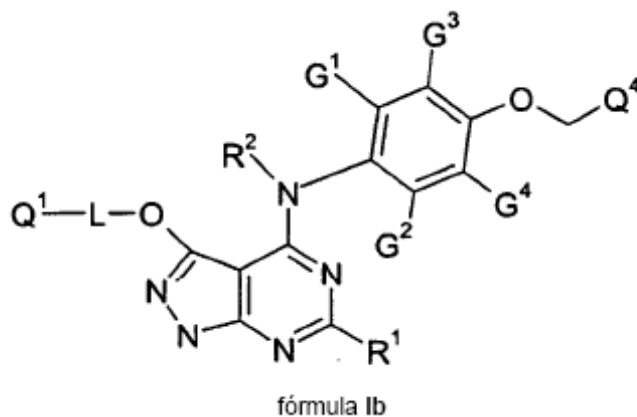
En una realización de los compuestos de la fórmula **1a**, al menos uno de los grupos G¹ y G² es hidrógeno. En particular, G¹ y G² son ambos hidrógeno.

50 En una realización de los compuestos de la fórmula **1a**, al menos uno de los grupos G³ y G⁴ es hidrógeno y el otro se selecciona de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquino(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi y alquino(2-6C)oxi. En otra realización, al menos uno de los grupos G³ y G⁴ es hidrógeno y el otro se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C) (particularmente se selecciona de cloro, fluoro, metilo, etilo y metoxi).

En una realización de los compuestos de la fórmula **1a**, Z se selecciona de O y OC(R¹²)₂, donde cada R¹² es, independientemente, hidrógeno o alquilo(1-3C) (particularmente cada R¹² es hidrógeno).

En una realización de los compuestos de la fórmula **1a**, el grupo Q⁴ se selecciona de un fenilo o anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido, cuyo anillo heteroarilo contiene 1, 2 o 3 (particularmente 1 o 2, más particularmente 1) heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En particular, Q⁴ se selecciona de fenilo y piridinilo (opcionalmente sustituidos).

Según un tercer aspecto de la invención se proporciona un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula **1b**:



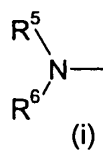
en la que:

10 **R**¹ se selecciona de hidrógeno, trifluorometilo, alquilo(1-3C) y alcoxi(1-3C);

R² se selecciona de hidrógeno y alquilo(1-6C);

L es -(CR³R⁴)_y-, donde y es 1, 2, 3 o 4 y cada R³ y R⁴ se selecciona, independientemente, de hidrógeno y alquilo(1-6C);

15 **Q**¹ se selecciona de hidroxilo, isoindolilo, alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-8C) y cicloalquenilo(3-8C), o **Q**¹ es un grupo de la sub-fórmula (i):



20 en la que R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(1-6C), alcanilo(2-6C) y alcoxi(1-6C)carbonilo, o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y donde los átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena de alquilenilo(2-6C) dentro del grupo **Q**¹-L- están opcionalmente separados por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO₂, N(R⁷), CO, CH(OR⁷), CON(R⁷), N(R⁷)CO, SO₂N(R⁷), N(R⁷)SO₂, CH=CH y C≡C, donde R⁷ es hidrógeno o alquilo(1-6C),

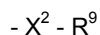
25 y donde cualquiera de los grupos CH₂ o CH₃ dentro del grupo **Q**¹-L-, excepto los de dentro de un grupo cicloalquilo(3-8C), cicloalquenilo(3-8C) o heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, carboxilo, carbamoilo, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonylo, alquil(1-6C)sulfonyloxi, alquil(1-6C)sulfonyloxi, alquil(1-6C)amino, di-
30 [alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanilo(2-6C), alcanilo(2-6C)oxilo, alcanilo(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)-alcanilo(2-6C)amino, N-alquil(1-

6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alcano(1-6C)sulfonilamino y N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:

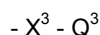


5 en la que X^1 es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R⁸), CO, CH(OR⁸), CON(R⁸), N(R⁸)CO, SO₂N(R⁸), N(R⁸)SO₂, C(R⁸)₂O, C(R⁸)₂S y N(R⁸)C(R⁸)₂, donde cada R⁸ es independientemente hidrógeno o alquilo(1-6C), y Q² se selecciona de arilo, aril-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-8C), cicloalquil(3-8C)-alquilo(1-6C), cicloalqueno(3-8C), cicloalqueno(3-8C)-alquilo(1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo(1-6C), heterociclilo o heterociclil-alquilo(1-6C),

10 y donde cualquier grupo cicloalquilo(3-8C), cicloalqueno(3-8C), heterociclilo, arilo o heteroarilo dentro del grupo Q¹-L- lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, formilo, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquino(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi, alquino(2-6C)oxi, alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfino, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcano(2-6C), alcano(2-6C)oxi, alcano(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)-alcano(2-6C)amino, aminoalcano(2-6C), N-alquil(1-6C)aminoalcano(2-6C), N,N-di-[alquil(1-6C)]aminoalcano(2-6C), N-alquil(1-6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alcano(1-6C)sulfonilamino y N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



20 en la que X^2 es un enlace directo o se selecciona de O y N(R¹⁰), donde R¹⁰ es hidrógeno o alquilo(1-6C), y R⁹ se selecciona de halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), carboxi-alquilo(1-6C), amino-alquilo(1-6C), N-alquil(1-6C)amino-alquilo(1-6C), N,N-di-[alquil(1-6C)]amino-alquilo(1-6C), carbamoilo-alquilo(1-6C), N-alquil(1-6C)carbamoilo-alquilo(1-6C), N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo-alquilo(1-6C), alcano(2-6C)-alquilo(1-6C) o alcoxi(1-6C)carbonil-alquilo(1-6C), o de un grupo de la fórmula:



30 en la que X^3 es un enlace directo o se selecciona de O, CO y N(R¹¹), donde R¹¹ es hidrógeno o alquilo(1-6C), y Q³ se selecciona de arilo, aril-alquilo(1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-8C), cicloalquil(3-8C)-alquilo(1-6C), heterociclilo o heterociclil-alquilo(1-6C) cuyo grupo Q³ lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C),

y donde cualquier grupo heterociclilo o isoindolilo dentro del grupo Q¹-L- lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tio;

G¹ y **G²** se selecciona cada uno, independientemente, de hidrógeno y halógeno;

35 **G³** y **G⁴** se selecciona cada uno, independientemente, de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquino(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi, alquino(2-6C)oxi, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, arilo y heteroarilo,

40 y donde cualquier grupo arilo o heteroarilo dentro de cualquiera de **G³** y **G⁴** lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquino(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi, alquino(2-6C)oxi, alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfino, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino y di-[alquil(1-6C)]amino;

45 **Q⁴** es arilo o heteroarilo, cuyo arilo o heteroarilo lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, formilo, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquino(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi, alquino(2-6C)oxi, alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfino, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcano(2-6C), alcano(2-6C)oxi, alcano(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)-alcano(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alcano(1-6C)sulfonilamino y N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



5 en la que X^4 es un enlace directo o se selecciona de O y $N(R^{14})$, donde R^{14} es hidrógeno o alquilo(1-6C), y R^{13} se selecciona de halógeno-alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), carboxialquilo(1-6C), aminoalquilo(1-6C), N-alquil(1-6C)aminoalquilo(1-6C), N,N-di[alquil(1-6C)]aminoalquilo(1-6C), carbamoilalquilo(1-6C), N-alquil(1-6C)carbamoilalquilo(1-6C), N,N-di[alquil(1-6C)]carbamoilalquilo(1-6C), alcanoil(2-6C)-alquilo(1-6C) o alcoxi(1-6C)carbonilalquilo(1-6C), o de un grupo de la fórmula:



10 en la que Q^5 se selecciona de arilo, heteroarilo o heterociclilo, cuyo grupo Q^5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxialquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), amino, alquil(1-6C)amino y di[alquil(1-6C)]amino, y donde cualquiera de los grupos CH_2 o CH_3 dentro del grupo Q^4-CH_2O- , excepto los de dentro de un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o alquilo(1-6C),

15 y cualquier grupo heterociclilo dentro del grupo Q^4-CH_2O- lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo;

y con la condición de que cuando Q^1 es hidroxialquilo, isoindolilo o un grupo de la sub-fórmula (i), entonces y no es 1;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se debe entender que el anillo de pirazolopirimidina de la fórmula **Ib** lleva un átomo de hidrógeno en la posición 1.

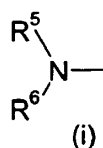
20 Se debe entender que en el grupo Q^4-CH_2O- , el átomo de oxígeno está unido al anillo fenilo de la fórmula **Ib**.

En una realización de los compuestos de la fórmula **Ib**, el grupo R^1 se selecciona de hidrógeno y alquilo(1-3C). Particularmente, el grupo R^1 es hidrógeno.

En una realización de los compuestos de la fórmula **Ib**, el grupo R^2 se selecciona de hidrógeno y alquilo(1-3C). Particularmente, el grupo R^2 es hidrógeno.

25 En una realización de los compuestos de la fórmula **Ib**, el grupo L es $-(CR^3R^4)_y-$, donde y es 1, 2 o 3 y cada R^3 y R^4 se selecciona, independientemente, de hidrógeno y alquilo(1-3C). En particular, y es 2 o 3 y R^3 y R^4 son ambos hidrógeno. Más particularmente, y es 2 y R^3 y R^4 son ambos hidrógeno.

En una realización de los compuestos de la fórmula **Ib**, el grupo Q^1 se selecciona de hidroxialquilo, isoindolilo, alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-8C) y cicloalqueno(3-8C), o Q^1 es un grupo de la sub-fórmula (i):

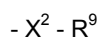


30 en la que R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(1-4C), alcanoil(2-4C) y alcoxi(1-4C)carbonilo, o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo saturado de 5, 6 o 7 (particularmente 5 o 6) miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre,

35 y donde cualquiera de los grupos CH_2 o CH_3 dentro del grupo Q^1-L- , excepto los de dentro de un grupo cicloalquilo(3-8C), cicloalqueno(3-8C) o heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 o 2), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxialquilo, ciano, amino, carboxialquilo, carbamoilalquilo, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamoilalquilo, N,N-di[alquil(1-6C)]carbamoilalquilo, alcanoil(2-6C) o alcanoil(2-6C)oxi,

40 y donde cualquier grupo cicloalquilo(3-8C), cicloalqueno(3-8C) o heterociclilo dentro del grupo Q^1-L- lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxialquilo, amino, carboxialquilo, formilo, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alqueno(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi, alqueno(2-6C)oxi, alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamoilalquilo, N,N-di[alquil(1-6C)]carbamoilalquilo, alcanoil(2-6C), alcanoil(2-6C)oxi, o de un grupo de la fórmula:

45



en la que X^2 es un enlace directo o se selecciona de O y N(R^{10}), donde R^{10} es hidrógeno o alquilo(1-3C), y R^9 se selecciona de halógeno-alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C) y ciano-alquilo(1-6C), o de un grupo de la fórmula:



en la que X^3 es un enlace directo o se selecciona de O, CO y N(R^{11}), donde R^{11} es hidrógeno o alquilo(1-3C), y Q^3 se selecciona de cicloalquil(3-8C)-alquilo(1-6C), heterociclilo o heterocicliil-alquilo(1-6C) cuyo grupo Q^3 lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C),

10 y donde cualquier grupo heterociclilo o isoindolilo dentro del grupo Q^1 -L- lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo.

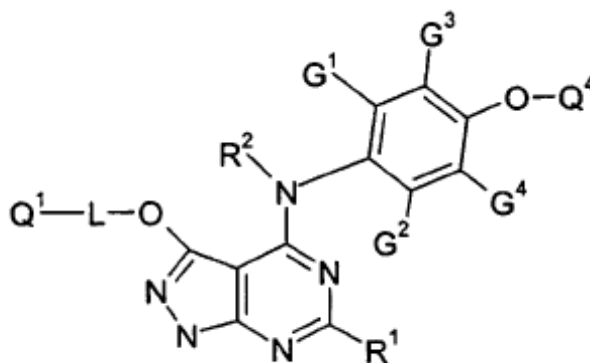
Ejemplos de grupos Q^1 -L- particulares en los compuestos de la fórmula **1b** incluyen 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-cloroetilo, 3-cloropropilo, 2-(metanosulfonilo)etilo, 2-aminoetilo, 2-(metilamino)etilo, 2-[(2-hidroxietil)amino]etilo, 2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]etilo, 2-[di-(2-hidroxietil)amino]etilo, 2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etilo, 2-(2-hidroximetilacetamido)etilo, 2-[(2-hidroxietil)acetamido]etilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, 2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etilo, 3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)propilo, 2-(2-metoximetilpirrolidin-1-il)etilo, 2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etilo, 2-piperazin-1-iletilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 2-(4-etilpiperazin-1-il)etilo, 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etilo, 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)etilo, 2-(2-oxopiperazin-4-il)etilo, 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etilo, 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propilo, 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etilo, 3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propilo, 2-(4-fluoropiperidin-1-il)etilo, 2-morfolin-4-iletilo, 2-(3-oxomorfolin-4-il)etilo, 3-morfolin-4-ilpropilo, 2-(2-oxo-oxazolidin-3-il)etilo, 2-(1,3-dioxo-isoindol-2-il)etilo, 2-(4-metoxipiperidin-1-il)etilo, 2-(2,4-dioxoimidazolidin-3-il)etilo y 2-(1,4-oxazepan-4-il)etilo.

En una realización de los compuestos de la fórmula **1b**, al menos uno de los grupos G^1 y G^2 es hidrógeno. En particular, G^1 y G^2 son ambos hidrógeno.

25 En una realización de los compuestos de la fórmula **1b**, al menos uno de los grupos G^3 y G^4 es hidrógeno y el otro se selecciona de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquino(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi y alquino(2-6C)oxi. En otra realización, al menos uno de los grupos G^3 y G^4 es hidrógeno y el otro se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C) (particularmente se selecciona de cloro, fluoro, metilo, etilo y metoxi).

30 En una realización de los compuestos de la fórmula **1b**, el grupo Q^4 se selecciona de un fenilo o anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido, cuyo anillo heteroarilo contiene 1, 2 o 3 (particularmente 1 o 2, más particularmente 1) heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En particular, Q^4 se selecciona de fenilo y piridinilo (opcionalmente sustituidos) (tal como piridin-2-ilo).

Según un cuarto aspecto de la invención se proporciona un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula **1c**:



fórmula 1c

35

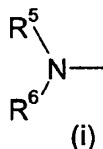
en la que:

R^1 se selecciona de hidrógeno, trifluorometilo, alquilo(1-3C) y alcoxi(1-3C);

R^2 se selecciona de hidrógeno y alquilo(1-6C);

L es $-(CR^3R^4)_y-$, donde y es 1, 2, 3 o 4 y cada R^3 y R^4 se selecciona, independientemente, de hidrógeno y alquilo(1-6C);

Q^1 se selecciona de hidroxilo, isoindolilo, alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-8C) y cicloalquenilo(3-8C), o Q^1 es un grupo de la sub-fórmula (i):



en la que R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(1-6C), alcanoilo(2-6C) y alcoxi(1-6C)carbonilo, o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre,

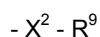
y donde los átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena de alquileo(2-6C) dentro del grupo Q^1 -L- están opcionalmente separados por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO₂, N(R⁷), CO, CH(OR⁷), CON(R⁷), N(R⁷)CO, SO₂N(R⁷), N(R⁷)SO₂, CH=CH y C≡C, donde R⁷ es hidrógeno o alquilo(1-6C),

y donde cualquiera de los grupos CH₂ o CH₃ dentro del grupo Q^1 -L-, excepto los de dentro de un grupo cicloalquilo(3-8C), cicloalquenilo(3-8C) o heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, carboxilo, carbamoilo, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonylo, alquil(1-6C)sulfonyloxi, alquil(1-6C)sulfonyloxi, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanoilo(2-6C), alcanoil(2-6C)oxi, alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)-alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alcano(1-6C)sulfonylamino y N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonylamino, o de un grupo de la fórmula:

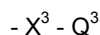


en la que X^1 es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R⁸), CO, CH(OR⁸), CON(R⁸), N(R⁸)CO, SO₂N(R⁸), N(R⁸)SO₂, C(R⁸)₂O, C(R⁸)₂S y N(R⁸)C(R⁸)₂, donde cada R⁸ es independientemente hidrógeno o alquilo(1-6C), y Q^2 se selecciona de arilo, aril-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-8C), cicloalquil(3-8C)-alquilo(1-6C), cicloalquenilo(3-8C), cicloalquenil(3-8C)-alquilo(1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo(1-6C), heterociclilo o heterociclil-alquilo(1-6C),

y donde cualquier grupo cicloalquilo(3-8C), cicloalquenilo(3-8C), heterociclilo, arilo o heteroarilo dentro del grupo Q^1 -L- lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, formilo, alquilo(1-6C), alquenilo(2-8C), alquino(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi, alquino(2-6C)oxi, alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonylo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanoilo(2-6C), alcanoil(2-6C)oxi, alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)-alcanoil(2-6C)amino, aminoalcanoilo(2-6C), N-alquil(1-6C)aminoalcanoilo(2-6C), N,N-di-[alquil(1-6C)]aminoalcanoilo(2-6C), N-alquil(1-6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alcano(1-6C)sulfonylamino y N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonylamino, o de un grupo de la fórmula:



en la que X^2 es un enlace directo o se selecciona de O y N(R¹⁰), donde R¹⁰ es hidrógeno o alquilo(1-6C), y R⁹ se selecciona de halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo(1-6C)alquilo, alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), ciano-alquilo(1-6C), carboxilo-alquilo(1-6C), amino-alquilo(1-6C), N-alquil(1-6C)amino-alquilo(1-6C), N,N-di-[alquil(1-6C)]amino-alquilo(1-6C), carbamoil-alquilo(1-6C), N-alquil(1-6C)carbamoil-alquilo(1-6C), N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoil-alquilo(1-6C), alcanoil(2-6C)-alquil(1-6C) o alcoxi(1-6C)carbonil-alquilo(1-6C), o de un grupo de la fórmula:



en la que X^3 es un enlace directo o se selecciona de O, CO y N(R¹¹), donde R¹¹ es hidrógeno o alquilo(1-6C), y Q^3 se selecciona de arilo, aril-alquilo(1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-8C),

cicloalquil(3-8C)-alquilo(1-6C), heterociclilo o heterocicliil-alquilo(1-6C) cuyo grupo Q^3 lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C),

5 y donde cualquier grupo heterociclilo o isoindolilo dentro del grupo Q^1 -L- lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo;

G^1 y G^2 se seleccionan cada uno, independientemente, de hidrógeno y halógeno;

G^3 y G^4 se seleccionan cada uno, independientemente, de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquino(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi, alquino(2-6C)oxi, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, arilo y heteroarilo,

10 y donde cualquier grupo arilo o heteroarilo dentro de cualquiera de G^3 y G^4 lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquino(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi, alquino(2-6C)oxi, alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino y di-[alquil(1-6C)]amino;

15 Q^4 es arilo o heteroarilo, cuyo arilo o heteroarilo lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, formilo, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquino(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi, alquino(2-6C)oxi, alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanoilo(2-6C), alcanoilo(2-6C)oxi, alcanoilo(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)-alcanoilo(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alcano(1-6C)sulfonilamino y N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



25 en la que X^4 es un enlace directo o se selecciona de O y N(R^{14}), donde R^{14} es hidrógeno o alquilo(1-6C), y R^{13} se selecciona de halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), ciano-alquilo(1-6C), carboxi-alquilo(1-6C), amino-alquilo(1-6C), N-alquil(1-6C)amino-alquilo(1-6C), N,N-di-[alquil(1-6C)]amino-alquilo(1-6C), carbamoilo-alquilo(1-6C), alquil(1-6C)carbamoilo-alquilo(1-6C), N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo-alquilo(1-6C), alcanoilo(2-6C)-alquilo(1-6C) o alcoxi(1-6C)carbonil-alquilo(1-6C), o de un grupo de la fórmula:



30 en la que Q^5 se selecciona de arilo, heteroarilo o heterociclilo, cuyo grupo Q^5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), amino, alquil(1-6C)amino y di-[alquil(1-6C)]amino,

35 y donde cualquiera de los grupos CH_2 o CH_3 dentro del grupo Q^4 -O-, excepto los de dentro de un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o alquilo(1-6C),

y cualquier grupo heterociclilo dentro del grupo Q^4 -O- lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo;

y con la condición de que cuando Q^1 es hidroxilo, isoindolilo o un grupo de la sub-fórmula (i), entonces y no es 1;

40 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se debe entender que el anillo de pirazolopirimidina de la fórmula **Ic** lleva un átomo de hidrógeno en la posición 1.

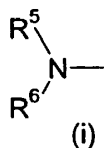
Se debe entender que en el grupo Q^4 -O-, el átomo de oxígeno está unido al anillo fenilo de la fórmula **Ic**.

En una realización de los compuestos de la fórmula **Ic**, el grupo R^1 se selecciona de hidrógeno y alquilo(1-3C). Particularmente, el grupo R^1 es hidrógeno.

45 En una realización de los compuestos de la fórmula **Ic**, el grupo R^2 se selecciona de hidrógeno y alquilo(1-3C). Particularmente, el grupo R^2 es hidrógeno.

En una realización de los compuestos de la fórmula **Ic**, el grupo L es $-(CR^3R^4)_y-$, donde y es 1, 2 o 3 y cada R^3 y R^4 se selecciona, independientemente, de hidrógeno y alquilo(1-3C). En particular, y es 2 o 3 y R^3 y R^4 son ambos hidrógeno. Más particularmente, y es 2 y R^3 y R^4 son ambos hidrógeno.

5 En una realización de los compuestos de la fórmula **Ic**, el grupo Q^1 se selecciona de hidroxilo, isoindolilo, alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-8C) y cicloalqueno(3-8C), o Q^1 es un grupo de la sub-fórmula (i):

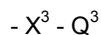


10 en la que R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(1-4C), alcanilo(2-4C) y alcoxi(1-4C)carbonilo, o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo saturado de 5, 6 o 7 (particularmente 5 o 6) miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre,

15 y donde cualquiera de los grupos CH_2 o CH_3 dentro del grupo Q^1-L- , excepto los de dentro de un grupo cicloalquilo(3-8C), cicloalqueno(3-8C) o heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 o 2), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, carboxi, carbamilo, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamilo, alcanilo(2-6C) o alcanilo(2-6C)oxi, y donde cualquier grupo cicloalquilo(3-8C), cicloalqueno(3-8C) o heterociclilo dentro del grupo Q^1-L- lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 o 3), que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamilo, formilo, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquilo(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi, alquilo(2-6C)oxi, alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamilo, alcanilo(2-6C), alcanilo(2-6C)oxi, o de un grupo de la fórmula:



25 en la que X^2 es un enlace directo o se selecciona de O y $N(R^{10})$, donde R^{10} es hidrógeno o alquilo(1-3C), y R^9 se selecciona de halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C) y ciano-alquilo(1-6C), o de un grupo de la fórmula:



30 en la que X^3 es un enlace directo o se selecciona de O, CO y $N(R^{11})$, donde R^{11} es hidrógeno o alquilo(1-3C), y Q^3 se selecciona de cicloalquilo(3-8C), cicloalquilo(3-8C)-alquilo(1-6C), heterociclilo o heterociclilo-alquilo(1-6C) cuyo grupo Q^3 lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C), y donde cualquier grupo heterociclilo o isoindolilo dentro del grupo Q^1-L- lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tio.

35 Ejemplos de grupos Q^1-L- particulares en los compuestos de la fórmula **Ic** incluyen 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-cloroetilo, 3-cloropropilo, 2-(metanosulfonilo)etilo, 2-aminoetilo, 2-(metilamino)etilo, 2-[(2-hidroxietil)amino]etilo, 2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]etilo, 2-[di-(2-hidroxietil)amino]etilo, 2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etilo, 2-(2-hidroxil-N-metilacetamido)etilo, 2-[(2-hidroxietil)acetamido]etilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, 2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etilo, 3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)propilo, 2-(2-metoximetilpirrolidin-1-il)etilo, 2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etilo, 2-piperazin-1-iletilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 2-(4-etilpiperazin-1-il)etilo, 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etilo, 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)etilo, 2-(2-oxopiperazin-4-il)etilo, 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etilo, 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propilo, 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etilo, 3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propilo, 2-(4-fluoropiperidin-1-il)etilo, 2-morfolin-4-iletilo, 2-(3-oxomorfolin-4-il)etilo, 3-morfolin-4-ilpropilo, 2-(2-oxo-oxazolidin-3-il)etilo, 2-(1,3-dioxo-isoindol-2-il)etilo, 2-(4-metoxipiperidin-1-il)etilo, 2-(2,4-dioxo-imidazolidin-3-il)etilo y 2-(1,4-oxazepan-4-il)etilo.

45 En una realización de los compuestos de la fórmula **Ic**, al menos uno de los grupos G^1 y G^2 es hidrógeno. En particular, G^1 y G^2 son ambos hidrógeno.

En una realización de los compuestos de la fórmula **Ic**, al menos uno de los grupos G^3 y G^4 es hidrógeno y el otro se selecciona de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquilo(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi y alquilo(2-6C)oxi. En otra realización, al menos uno de los grupos G^3

y G⁴ es hidrógeno y el otro se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C) (particularmente se selecciona de cloro, fluoro, metilo, etilo y metoxi).

En una realización de los compuestos de la fórmula **Ic**, el grupo Q⁴ se selecciona de un fenilo o anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido, cuyo anillo heteroarilo contiene 1, 2 o 3 (particularmente 1 o 2, más particularmente 1) heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En particular, Q⁴ se selecciona de fenilo y piridinilo (tal como piridin-3-ilo).

Un compuesto particular de la invención es, por ejemplo, uno o más compuestos de pirazolopirimidina de la fórmula **I** seleccionados de:

- 2-{{4-{{3-cloro-4-{{3-fluorobencil}oxi}fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etanol;
 2-{{4-{{4-{{3-fluorobencil}oxi}-3-metilfenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etanol;
 2-{{4-{{4-{{3-fluorobencil}oxi}-3-metoxifenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etanol;
 2-{{4-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etanol;
 2-{{4-{{3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etanol;
 2-{{4-{{3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etanol;
 2-{{4-{{3-metoxi-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etanol;
 2-{{4-{{3-metil-4-{{6-metilpiridin-3-il}oxi}fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etanol;
 2-{{4-{{3-cloro-4-{{6-metilpiridin-3-il}oxi}fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etanol;
 2-{{4-{{3-fluoro-4-{{6-metilpiridin-3-il}oxi}fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etanol;
 3-{{4-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}propan-1-ol;
 3-(2-cloroetoxi)-*N*-{{3-cloro-4-{{3-fluorobencil}oxi}fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 3-(2-cloroetoxi)-*N*-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 3-(2-cloroetoxi)-*N*-{{3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 3-(2-cloroetoxi)-*N*-{{3-metil-4-{{6-metilpiridin-3-il}oxi}fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 3-(2-cloroetoxi)-*N*-{{3-cloro-4-{{6-metilpiridin-3-il}oxi}fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 3-(3-cloropropoxi)-*N*-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 metanosulfonato de 2-{{4-{{3-metoxi-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etil;
 metanosulfonato de 2-{{4-{{3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etil;
 metanosulfonato de 2-{{4-{{3-fluoro-4-{{6-metilpiridin-3-il}oxi}fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etil;
 metanosulfonato de 2-{{4-{{4-{{3-fluorobencil}oxi}-3-metilfenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etil;
 metanosulfonato de 2-{{4-{{4-{{3-fluorobencil}oxi}-3-metoxifenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etil;
N-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}-3-(2-pirrolidin-1-iletexi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}-3-(2-(metilamino)etoxi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 4-{{2-{{4-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etil}piperazin-2-ona;
N-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}-3-(2-morfolin-4-iletexi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 2-{{2-{{4-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etil}(metil)amino}etanol;
N-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 ((2*R*)-1-{{2-{{4-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etil}pirrolidin-2-il)metanol;
 ((2*S*)-1-{{2-{{4-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etil}pirrolidin-2-il)metanol;
 1-{{2-{{4-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etil}piperidin-4-ol;
 2,2'-{{2-{{4-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etil}imino}dietanol;
 3-{{2-{{4-{{4-acetilpiperazin-1-il}etoxi}-*N*-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 (3*S*)-1-{{2-{{4-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etil}pirrolidin-3-ol;
 (3*R*)-1-{{2-{{4-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etil}pirrolidin-3-ol;
 2-{{2-{{4-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etil}amino}etanol;
N-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}-3-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}-3-[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}-3-(2-piperazin-1-iletexi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-{{3-metil-4-{{6-metilpiridin-3-il}oxi}fenil}-3-(2-pirrolidin-1-iletexi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 4-(2-{{4-{{3-metil-4-{{6-metilpiridin-3-il}oxi}fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etil}piperazin-2-ona;
N-{{3-metil-4-{{6-metilpiridin-3-il}oxi}fenil}-3-(2-morfolin-4-iletexi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-{{3-metil-4-{{6-metilpiridin-3-il}oxi}fenil}-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 [(2*R*)-1-{{2-{{4-{{3-metil-4-{{6-metilpiridin-3-il}oxi}fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etil}pirrolidin-2-il]metanol;
 [(2*S*)-1-{{2-{{4-{{3-metil-4-{{6-metilpiridin-3-il}oxi}fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etil}pirrolidin-2-il]metanol;
 1-(2-{{4-{{3-metil-4-{{6-metilpiridin-3-il}oxi}fenil}amino)-1-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il}oxi}etil}piperidin-4-ol;

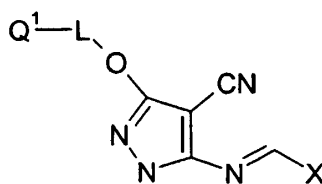
- 3-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-*N*-(3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 (2*S*)-1-(2-[[4-({3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil)pirrolidin-2-ol;
 5 (2*R*)-1-(2-[[4-({3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil)pirrolidin-2-ol;
N-(3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)-3-(2-morfolin-4-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-(3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)-3-(2-pirrolidin-1-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 10 *N*-(3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 1-(2-[[4-({3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil)piperidin-4-ol;
 3-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-*N*-(3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 15 [(2*R*)-1-(2-[[4-({3-fluoro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil)pirrolidin-2-il]metanol;
N-(3-fluoro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)-3-(2-pirrolidin-1-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-(3-fluoro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 20 1-(2-[[4-({3-fluoro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil)piperidin-4-ol;
N-(3-fluoro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)-3-(2-morfolin-4-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-(3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)-3-[2-(metilamino)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-(3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)-3-(2-pirrolidin-1-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-(3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 25 1-(2-[[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil)piperidin-4-ol;
N-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)-3-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)-3-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 1-{3-[[4-({3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]propil}piperidin-4-ol;
 3-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-*N*-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 30 *N*-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 ((2*R*)-1-{3-[[4-({3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]propil}pirrolidin-2-il)metanol;
N-(3-metil-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)-3-(2-pirrolidin-1-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-*N*-(3-metil-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 35 1-{2-[[4-({3-metil-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}piperidin-4-ol;
N-(3-metil-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)-3-(2-morfolin-4-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-(3-metoksi-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)-3-(2-pirrolidin-1-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-(3-metoksi-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 1-{2-[[4-({3-metoksi-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}piperidin-4-ol;
 40 ((2*R*)-1-{2-[[4-({3-metoksi-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}pirrolidin-2-il)metanol;
N-(4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metoxifenil)-3-(2-pirrolidin-1-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-(4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metoxifenil)-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 1-(2-[[4-({4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metoxifenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil)piperidin-4-ol;
 45 [(2*R*)-1-(2-[[4-({4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metoxifenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil)pirrolidin-2-il]metanol;
N-(4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metilfenil)-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 1-(2-[[4-({4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metilfenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil)piperidin-4-ol;
 [(2*R*)-1-(2-[[4-({4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metilfenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil)pirrolidin-2-il]metanol;
 50 *N*-(2-[[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil)-2-idroxi-*N*-metilacetamida;
N-(2-[[4-({3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil)-2-idroxi-*N*-metilacetamida;
N-(2-[[4-({3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil)-*N*-(2-idroxi)etil)-acetamida;
 55 4-{2-[[4-({3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}morfolin-3-ona;
 3-[2-[[4-({3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil]-1,3-oxazolidin-2-ona;
 2-{2-[[4-({3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona;
 60 3-(2-aminoetoksi)-*N*-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 1-{2-[[4-({3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}pirrolidin-2-ona;

- 3-{2-[(4-{{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etil}imidazolidin-2,4-diona;
 ((2*R*)-1-{2-[(4-{{3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etil}pirrolidin-2-il)metanol;
- 5 *N*-[3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-(2-pirrolidin-1-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-[3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 1-{2-[(4-{{3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etil}piperidin-4-ol;
N-[3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-(2-morfolin-4-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 10 *N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-[3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]-3-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-[3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]-3-[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-[3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]-3-[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 15 *N*-[3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]-3-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 [(2*R*)-1(2-{{4-{{3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etil}pirrolidin-2-il)metanol];
N-[3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]-3-{2-[(2*R*)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]etoxi}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 20 2-[[2-[[4-{{3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}(metil-amino)etanol];
N-[3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]-3-{2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etoxi}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 25 *N*-[4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metilfenil]-3-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 2-[[4-{{4-(benciloxi)-3-metilfenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etanol];
 metanosulfonato de 2-[[4-{{4-(benciloxi)-3-metilfenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etilo];
N-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 30 *N*-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]-3-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 1-{2-[[4-{{4-(benciloxi)-3-metilfenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}piperidin-4-ol];
N-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]-3-(2-morfolin-4-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 35 *N*-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]-3-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-[4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metilfenil]-3-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-[2-(4-metoxipiperidin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-[2-(4-metoxipiperidin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina; y
N-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]-3-[2-(4-metoxipiperidin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

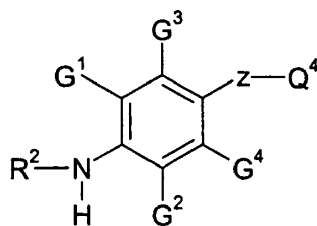
Se puede preparar un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por cualquier procedimiento conocido que sea aplicable a la preparación de compuestos químicamente relacionados. Dichos procedimientos, cuando se usan para preparar un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I se proporcionan como una característica adicional de la invención y se ilustran por las siguientes variantes representativas del procedimiento en las cuales, a menos que se indique otra cosa, R¹, R², L, Q¹, G¹, G², G³, G⁴, Z y Q⁴ tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en esta memoria. Los materiales de partida necesarios se pueden obtener por procedimientos convencionales de la química orgánica. La preparación de tales materiales de partida se describe conjuntamente con las siguientes variantes representativas del procedimiento y dentro de los Ejemplos que las acompañan. Alternativamente los materiales de partida necesarios se pueden obtener por procedimientos análogos a los ilustrados, que están dentro de la capacidad normal de un químico orgánico.

El Procedimiento (a) es la reacción, convenientemente en presencia de un ácido adecuado, de un compuesto de la fórmula II:

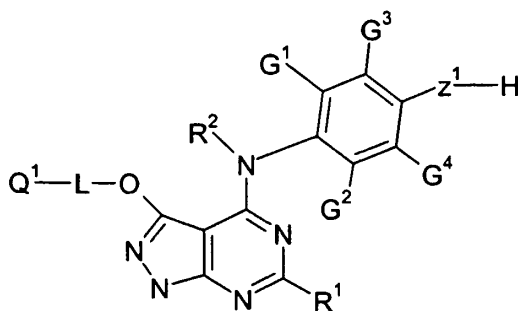


II

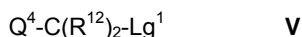
en la que X representa $-NR_2$ o $-OR$ y R representa alquilo(1-6C), tal como metilo o etilo, y Q^1 y L tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en esta memoria, excepto que se protege cualquier grupo funcional si fuera necesario, con una anilina de la fórmula III:



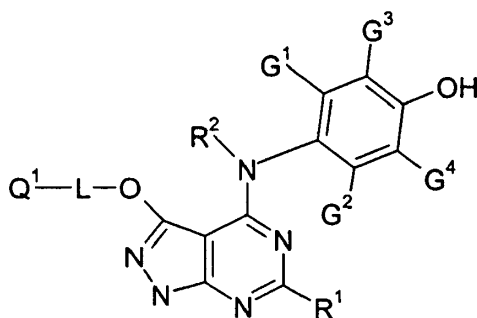
- 5 en la que R^2 , G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , Z y Q^4 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en esta memoria, excepto que se protege cualquier grupo funcional si fuera necesario; o el Procedimiento (b) para la preparación de aquellos compuestos de la fórmula I en los que Z es $OC(R^{12})_2$, $SC(R^{12})_2$ o $N(R^{12})C(R^{12})_2$, es la reacción, convenientemente en presencia de una base adecuada, de un compuesto de la fórmula IV:



- 10 en la que Z^1 es O, S o $N(R^{12})$ y R^1 , R^2 , R^{12} , L, Q^1 , G^1 , G^2 , G^3 y G^4 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en esta memoria excepto que se protege cualquier grupo funcional si fuera necesario, con un compuesto de la fórmula V:

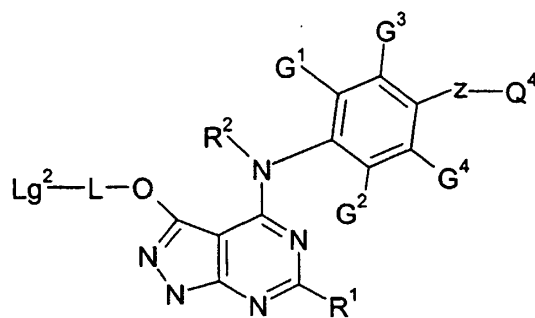


- 15 en la que Lg^1 es un grupo desplazable adecuado y Q^4 y R^{12} tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en esta memoria excepto que se protege cualquier grupo funcional si fuera necesario; o el Procedimiento (c) para la preparación de aquellos compuestos de la fórmula I en los que Z es O y Q^4 es 2-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 2-pirazinilo o 3-piridazinilo, es la reacción, convenientemente en presencia de una base adecuada y un catalizador adecuado, de un compuesto de la fórmula VI:



en la que R^1 , R^2 , Q^1 , L , G^1 , G^2 , G^3 y G^4 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en esta memoria, excepto que se protege cualquier grupo funcional si fuera necesario, con 2-bromopiridina, 4-bromopiridina, 2-cloropirimidina, 4-cloropirimidina, 2-cloropirazina o 3-cloropiridazina; o el

- 5 Procedimiento (d) para la preparación de aquellos compuestos de la fórmula I en los que Q^1 es un grupo de la subfórmula (i) como se ha definido anteriormente en esta memoria, es la reacción, convenientemente en presencia de una base adecuada, de un compuesto de la fórmula VII:



VII

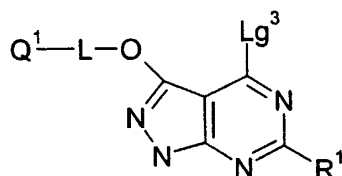
- 10 en la que Lg^2 es un grupo desplazable adecuado y R^1 , R^2 , L , G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , Z y Q^4 , tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en esta memoria, excepto que se protege cualquier grupo funcional si fuera necesario, con una amina de la fórmula VIII:



VIII

en la que R^5 y R^6 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en esta memoria, excepto que se protege cualquier grupo funcional si fuera necesario; o el

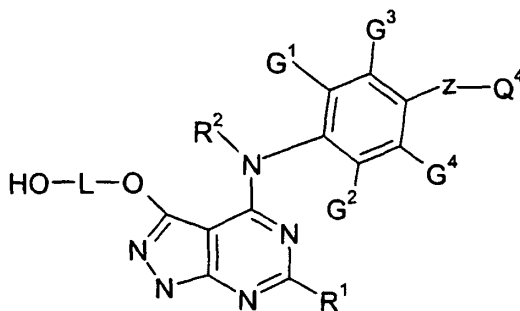
- 15 Procedimiento (e) es la reacción, convenientemente en presencia de un ácido adecuado, de un compuesto de la fórmula IX:



IX

en la que Lg^3 es un grupo desplazable adecuado y R^1 , Q^1 y L tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en esta memoria excepto que se protege cualquier grupo funcional si fuera necesario, con una anilina de la fórmula III como se ha definido aquí anteriormente; o el

- 20 Procedimiento (f) es la reacción de un compuesto de la fórmula I en la que Q^1 es hidroxil:



I

en la que R^1 , R^2 , L, G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , Z y Q^4 , tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en esta memoria excepto que se protege cualquier grupo funcional si fuera necesario, con un nucleófilo adecuado para la reacción de Mitsunobu, tal como hidantoína o ftalimida, donde se protege cualquier grupo funcional si fuera necesario; y después, si fuera necesario:

- 5 (i) convertir un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I en otro compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I; y/o
- (ii) separar cualquier grupo protector que esté presente por medios convencionales; y/o
- (iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Las condiciones específicas para las reacciones anteriores son las siguientes:

10 Procedimiento (a)

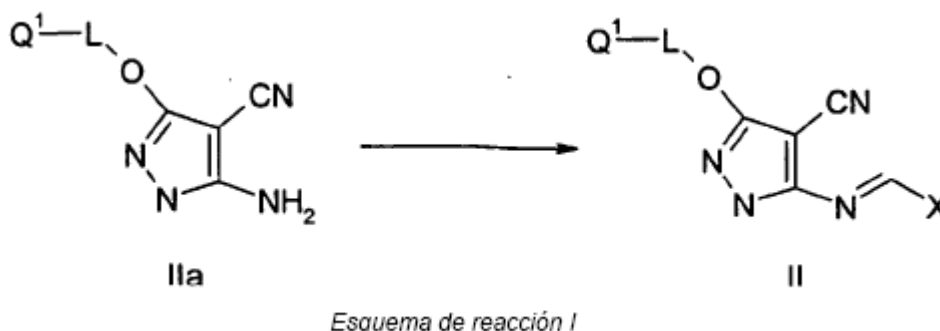
La reacción del Procedimiento (a) se lleva a cabo convenientemente en presencia de un ácido adecuado. Un ácido adecuado es, por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico o ácido propiónico.

- 15 La reacción del Procedimiento (a) se lleva a cabo convenientemente en ausencia de un disolvente o diluyente inerte. Sin embargo, la reacción del Procedimiento (a) se puede llevar a cabo alternativamente en presencia de un disolvente o diluyente inerte por ejemplo un alcohol tal como metanol o etanol, o un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidin-2-ona. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de temperatura ambiente a 200 °C, convenientemente a 150 °C o cerca de esta temperatura.

- 20 Convenientemente, también se puede llevar a cabo la reacción calentando los reactantes en un recipiente sellado utilizando un aparato de calefacción adecuado tal como un horno de microondas.

Preparación de los materiales de partida para el Procedimiento (a)

Los compuestos de la fórmula II se pueden obtener por procedimientos convencionales. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula II se pueden preparar como se ilustra en el *Esquema de reacción 1*:



- 25 en el que Q^1 , L y X tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en esta memoria, excepto que se protege cualquier grupo funcional si fuera necesario durante la reacción indicada antes, y el grupo o grupos protectores se separan si fuera necesario en una fase apropiada del *Esquema de reacción 1*.

Notas para el Esquema de reacción 1

- 30 El compuesto de la fórmula II en la que X es $-NR_2$ (donde R es alquilo(1-6C)) se puede preparar por reacción del compuesto de la fórmula IIa con dialquilo(1-6C)formamida-dialquilo(1-6C)acetal. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula II cuando X es $-N(CH_3)_2$ se puede preparar por reacción del compuesto de la fórmula IIa con dimetilformamida-dimetilacetal.

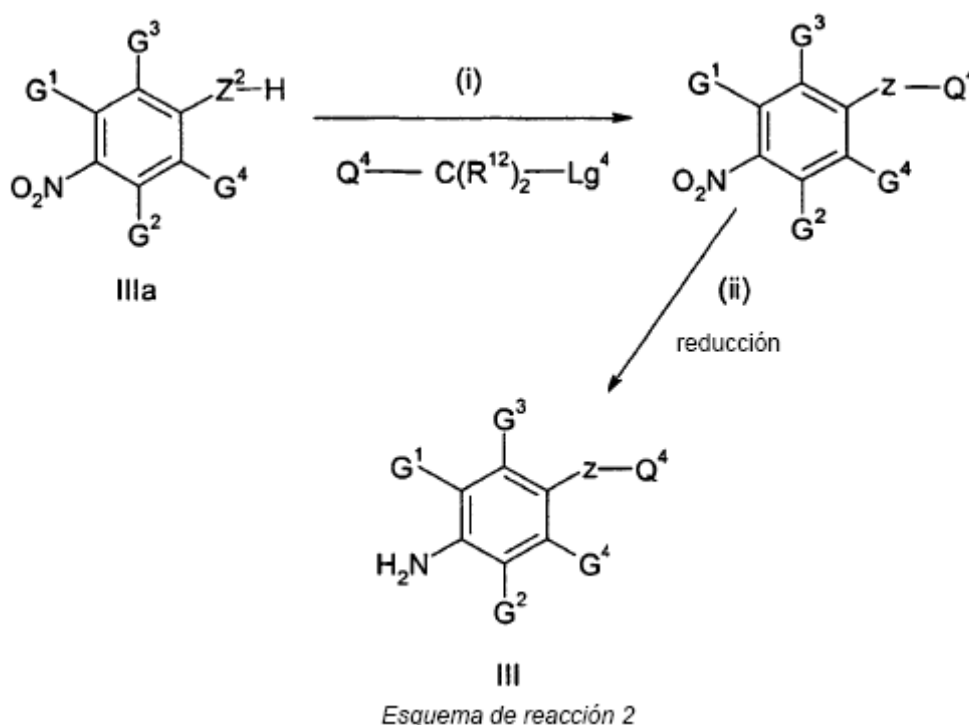
- 35 El compuesto de la fórmula II en la que X es $-OR$ (donde R es alquilo(1-6C)) se puede preparar por reacción del compuesto de la fórmula IIa con trialquilo(1-6C)-ortoformiato opcionalmente en presencia de anhídrido acético. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula II cuando X es $-OCH_3$ se puede preparar por reacción del compuesto de la fórmula IIa con trimetilortoformiato, opcionalmente en presencia de anhídrido acético.

La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un diluyente o disolvente inerte adecuado, por ejemplo un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, o un disolvente aprótico dipolar tal como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido.

5 La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de temperatura ambiente a 100 °C, convenientemente a 80 °C o cerca de esta temperatura.

Los compuestos de la fórmula **IIa** son conocidos en la bibliografía, o se pueden preparar utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica.

10 La anilina de la fórmula **III** se puede obtener por procedimientos convencionales. Por ejemplo, cuando R^2 es hidrógeno y Z es $OC(R^{12})_2$, $SC(R^{12})_2$ o $N(R^{12})C(R^{12})_2$, la anilina de la fórmula **III** se puede preparar como se ilustra en el *Esquema de reacción 2*:



15 en el que Lg^4 es un grupo desplazable adecuado, Z^2 es O, S o $N(R^{12})$ y G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , R^{12} y Q^4 son como se han definido aquí anteriormente, excepto que se protege cualquier grupo funcional si fuera necesario durante la reacción indicada antes, y el grupo o grupos protectores se separan si es necesario en una fase apropiada del *Esquema de reacción 2*.

Notas para el *Esquema de reacción 2*

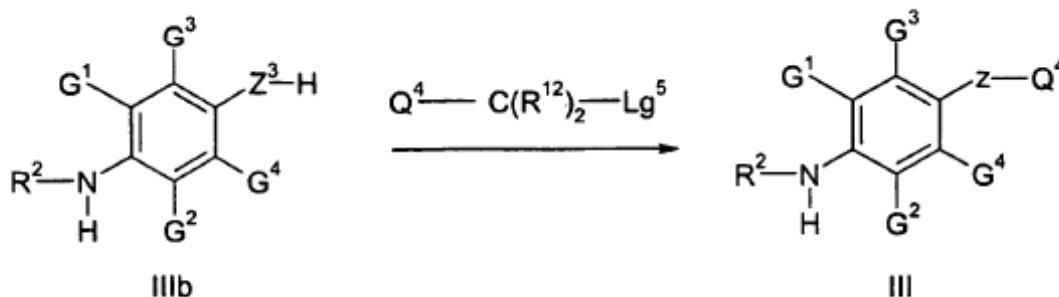
Un grupo desplazable adecuado Lg^4 en el compuesto de la fórmula $Q^4-C(R^{12})_2-Lg^4$ es, por ejemplo, un grupo halógeno o un grupo sulfonilo, por ejemplo un grupo cloro, bromo, yodo, metilsulfonilo o tolueno-4-sulfonilo. Un grupo desplazable particular Lg^4 es bromo.

20 La reacción de la etapa (i) se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base adecuada y en presencia de un diluyente o disolvente inerte adecuado. Las condiciones de reacción, los disolventes y las bases adecuadas para uso en la etapa (i) son análogas a las utilizadas en el Procedimiento (b) descrito más adelante.

25 La reducción del grupo nitro en la etapa (ii) se puede llevar a cabo en condiciones estándar, por ejemplo por hidrogenación catalítica sobre un catalizador de platino/carbono, óxido de platino, paladio/carbono o níquel, por tratamiento con un metal tal como hierro, cloruro de titanio, cloruro de estaño II o indio, o por tratamiento con otro agente reductor adecuado tal como ditionito de sodio.

Los compuestos de la fórmula **IIIa** y de la fórmula $Q^4-C(R^{12})_2-Lg^4$ están comercialmente disponibles, o son conocidos en la bibliografía, o se pueden preparar utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica.

La anilina de la fórmula **III** en la que Z es $\text{OC}(\text{R}^{12})_2$, $\text{SC}(\text{R}^{12})_2$ o $\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{R}^{12})_2$ se puede preparar como se ilustra en el *Esquema de reacción 3*:



Esquema de reacción 3

- 5 en el que Lg^5 es un grupo desplazable adecuado, Z^3 es O, S o $\text{N}(\text{R}^{12})$ y G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , R^2 , R^{12} y Q^4 son como se han definido aquí anteriormente, excepto que se protege cualquier grupo funcional si fuera necesario durante la reacción indicada antes, y el grupo o grupos protectores se separan si es necesario en una fase apropiada del *Esquema de reacción 3*.

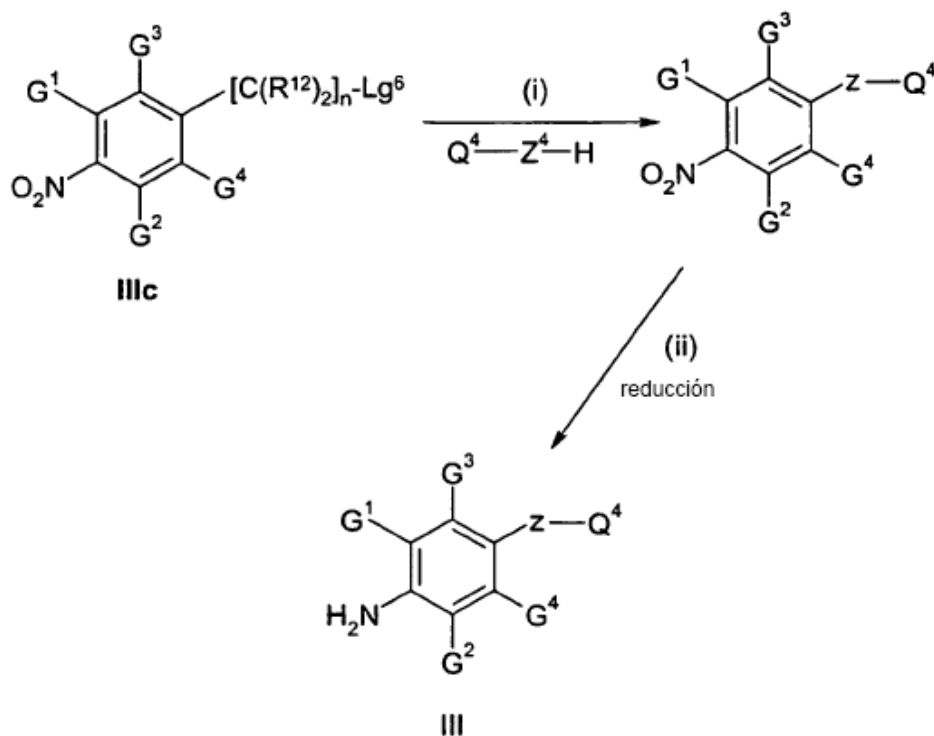
Notas para el *Esquema de reacción 3*

- 10 Un grupo desplazable adecuado Lg^5 en el compuesto de la fórmula $\text{Q}^4-\text{C}(\text{R}^{12})_2-\text{Lg}^5$ es, por ejemplo, un halógeno o un grupo sulfonilo, por ejemplo un grupo cloro, bromo, yodo, metilsulfonilo o tolueno-4-sulfonilo. Un grupo desplazable particular Lg^5 es bromo.

La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base adecuada y en presencia de un diluyente o disolvente inerte adecuado. Las condiciones de reacción, los disolventes y las bases adecuadas para uso en el *Esquema de reacción 3* son análogas a las utilizadas en el Procedimiento (b) descrito más adelante.

- 15 Los compuestos de la fórmula **IIIb** y de la fórmula $\text{Q}^4-\text{C}(\text{R}^{12})_2-\text{Lg}^5$ están comercialmente disponibles, o son conocidos en la bibliografía, o se pueden preparar utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica.

La anilina de la fórmula **III** en la que R^2 es hidrógeno y Z es O, S, $\text{N}(\text{R}^{12})$, $\text{C}(\text{R}^{12})_2\text{O}$, $\text{C}(\text{R}^{12})_2\text{S}$ o $\text{C}(\text{R}^{12})_2\text{N}(\text{R}^{12})$ se puede preparar como se ilustra en el *Esquema de reacción 4*:



Esquema de reacción 4

en el que Lg^6 es un grupo desplazable adecuado, Z^4 es O, S o $N(R^{12})$, n es 0 o 1 y G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , R^{12} y Q^4 son como se han definido aquí anteriormente, excepto que se protege cualquier grupo funcional si fuera necesario durante la reacción indicada antes, y el grupo o grupos protectores se separan si es necesario en una fase apropiada del Esquema de reacción 4.

5

Notas para el Esquema de reacción 4

Un grupo desplazable adecuado Lg^6 en el compuesto de la fórmula **IIIc** es, por ejemplo, un grupo halógeno o un grupo sulfonyloxi, por ejemplo un grupo cloro, bromo, yodo, metilsulfonyloxi o tolueno-4-sulfonyloxi. Un grupo desplazable particular Lg^6 es fluoro.

10 La reacción de la etapa (i) se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base adecuada y en presencia de un diluyente o disolvente inerte adecuado. Las condiciones de reacción, los disolventes y las bases adecuadas para uso en la etapa (i) son análogas a las utilizadas en el Procedimiento (b) descrito más adelante.

La reducción del grupo nitro en la etapa (ii) se puede llevar a cabo en condiciones estándar, por ejemplo utilizando condiciones análogas a las utilizadas en la etapa (ii) del Esquema de reacción 2 anterior.

15 Los compuestos de la fórmula **IIIc** y de la fórmula Q^4-Z^4-H están comercialmente disponibles, o son conocidos en la bibliografía, o se pueden preparar utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica.

Procedimiento (b)

Un grupo desplazable adecuado Lg^1 en el compuesto de la fórmula **V** es por ejemplo un grupo halógeno o un grupo sulfonyloxi, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metilsulfonyloxi o tolueno-4-sulfonyloxi. Un grupo desplazable particular Lg^1 es cloro o metilsulfonyloxi.

20

La reacción de un compuesto de la fórmula **IV** con un compuesto de la fórmula **V** se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base adecuada. Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, di-isopropiletilamina, N-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino o alcalino-térreo tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o carbonato de calcio, o, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio. Una base particular es un carbonato de metal alcalino o alcalino-térreo, por ejemplo carbonato de potasio.

25

5 La reacción del compuesto de la fórmula **IV** y el compuesto de la fórmula **V** se lleva a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno o cloroformo, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno, o un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, de 25 a 100 °C, convenientemente a temperatura ambiente o cerca de ella.

La reacción del compuesto de la fórmula **IV** y el compuesto de la fórmula **V** se lleva a cabo convenientemente en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo un éter corona tal como 18-corona-6 o una sal de cobre (I) tal como yoduro de cobre.

10 Preparación de materiales de partida para el Procedimiento (b)

El compuesto de la fórmula **IV** se puede preparar utilizando métodos convencionales, por ejemplo, de acuerdo con el Procedimiento (a) descrito antes.

Los compuestos de la fórmula **V** son compuestos comercialmente disponibles o son conocidos en la bibliografía, o se pueden preparar por procedimientos estándar conocidos en la técnica.

15 Procedimiento (c)

La reacción del Procedimiento (c) se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base adecuada y en presencia de un diluyente o disolvente inerte adecuado. Se puede utilizar un catalizador cuando sea apropiado. Las condiciones de reacción, los disolventes, las bases y los catalizadores adecuados para uso en el Procedimiento (c) son análogos a los utilizados en el Procedimiento (b) descrito antes.

20 Convenientemente, también se puede llevar a cabo la reacción calentando los reactantes en un recipiente sellado utilizando un aparato de calefacción adecuado tal como un horno de microondas.

Preparación de materiales de partida para el Procedimiento (c)

El compuesto de la fórmula **VI** se puede obtener por procedimientos convencionales, por ejemplo de acuerdo con el Procedimiento (a) descrito antes.

25 Los reactivos 2-bromopiridina, 4-bromopiridina, 2-cloropirimidina, 4-cloropirimidina, 2-cloropirazina y 3-cloropiridazina son compuestos comercialmente disponibles o son conocidos en la bibliografía, o se pueden preparar por procedimientos estándar conocidos en la técnica.

Procedimiento (d)

30 Un grupo desplazable adecuado Lg^2 en el compuesto de la fórmula **VII** es por ejemplo un grupo halógeno o un grupo sulfoniloxi, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metilsulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi. Un grupo desplazable particular Lg^2 es cloro o metilsulfoniloxi.

35 Como podrán apreciar los expertos, en algunos casos cuando el grupo desplazable Lg^2 se selecciona apropiadamente, el compuesto de la fórmula **VII** puede corresponder al compuesto de la fórmula **I**. En tal caso, el Procedimiento (d) se puede considerar que es una conversión de un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula **I** en otro compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula **I**. Sin embargo, el grupo desplazable Lg^2 se puede seleccionar de tal modo que el compuesto de la fórmula **VII** no se corresponda con el compuesto de la fórmula **I**.

40 La reacción del compuesto de la fórmula **VII** con la amina de la fórmula **VIII** se puede llevar a cabo convenientemente en presencia de una base adecuada. Una base adecuada es, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, di-isopropiletilamina, N-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o un carbonato de metal alcalino o alcalino-térreo tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o carbonato de calcio, o un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio. Alternativamente, la reacción puede usar un exceso de la amina de la fórmula **VIII** en lugar de la base adecuada mencionada.

45 Si fuera necesario, la reacción se puede llevar a cabo convenientemente en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo yoduro de tetrabutilamonio o yoduro de potasio.

La reacción del compuesto de la fórmula **VII** y la amina de la fórmula **VIII** se lleva a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno, un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-

dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido, o un alcohol tal como etanol. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, de 25 a 150 °C, convenientemente a aproximadamente 100 °C.

Preparación de materiales de partida para el Procedimiento (d)

- 5 El compuesto de la fórmula VII se puede obtener por procedimientos convencionales, por ejemplo de acuerdo con el Procedimiento (a) descrito antes.

Las aminas de la fórmula VIII son compuestos comercialmente disponibles o son conocidos en la bibliografía, o se pueden preparar por procedimientos estándar conocidos en la técnica.

Procedimiento (e)

- 10 Un grupo desplazable adecuado Lg^3 del compuesto de la fórmula IX es por ejemplo un grupo halógeno, un grupo alquiltio o un grupo sulfoniloxi, por ejemplo un grupo fluoro, cloro, metiltio, metilsulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi. Un grupo particular Lg^3 es cloro.

- 15 La reacción del compuesto de la fórmula IX con la anilina de la fórmula III se lleva a cabo convenientemente en presencia de un ácido. Los ácidos adecuados incluyen, por ejemplo cloruro de hidrógeno gas (convenientemente disuelto en un disolvente inerte adecuado tal como éter dietílico o dioxano) o ácido clorhídrico.

- 20 Alternativamente, la reacción del compuesto de la fórmula IX con la anilina de la fórmula III se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. Una base adecuada es, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, di-isopropiletilamina, N-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino o alcalino-térreo tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o carbonato de calcio, o, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio.

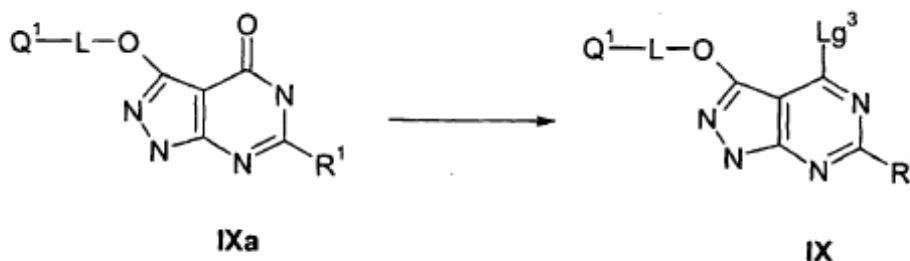
- 25 Alternativamente, el compuesto de la fórmula IX, en la que Lg^3 es halógeno (por ejemplo cloro), se puede hacer reaccionar con la anilina de la fórmula III en ausencia de un ácido o una base. En esta reacción el desplazamiento del grupo Lg^3 que deja el halógeno da como resultado la formación del ácido HLg^3 *in-situ* y la autocatálisis de la reacción.

- 30 Las reacciones anteriores se llevan a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo un alcohol o éster tal como metanol, etanol, isopropanol o acetato de etilo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno, o un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. Las reacciones anteriores se llevan a cabo convenientemente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 0 a 250 °C, convenientemente en el intervalo de 40 a 80 °C o, preferiblemente, a la temperatura de reflujo del disolvente cuando se utiliza, o cerca de esta temperatura.

Preparación de materiales de partida para el Procedimiento (e)

- 35 La anilina de la fórmula III se puede obtener por procedimientos convencionales, como se ha expuesto antes.

Los compuestos de la fórmula IX se pueden obtener por procedimientos convencionales. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula IX se pueden preparar como se ilustra en el *Esquema de reacción 5*:



Esquema de reacción 5

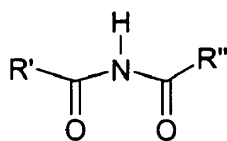
en el que Lg^3 es un grupo desplazable adecuado como se ha definido aquí anteriormente y R^1 , Q^1 y L son como se han definido aquí anteriormente, excepto que se protege cualquier grupo funcional si fuera necesario durante la reacción indicada antes, y el grupo o grupos protectores se separan si es necesario en una fase apropiada del *Esquema de reacción 5*.

5 Notas para el *Esquema de reacción 5*

10 Cuando Lg^3 en los compuestos de la fórmula **IX** es cloro, se puede hacer reaccionar la pirimidona de la fórmula **IXa** con un agente halogenante adecuado tal como cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo o una mezcla de tetracloruro de carbono y trifenilfosfina. Otro agente halogenante adecuado puede ser, por ejemplo, tricloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo. La pirimidona de la fórmula **IXa** se puede preparar utilizando métodos convencionales (véase, por ejemplo, J. Heterocyclic Chem., 23, 1869 (1986)).

Procedimiento (f)

Un nucleófilo que es adecuado para la reacción de Mitsunobu puede tener, por ejemplo, la estructura:



15 en la que R' y R'' junto con el resto $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ al que están unidos forman (i) un grupo heterociclilo saturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o (ii) 1*H*-isoindol-1,3-(2*H*)-diona. Por ejemplo, los nucleófilos adecuados incluyen hidantoína y ftalimida.

20 La reacción del Procedimiento (f) se lleva a cabo convenientemente en condiciones adecuadas de Mitsunobu. Las condiciones adecuadas de Mitsunobu incluyen, por ejemplo, la reacción en presencia de una fosfina terciaria adecuada y un di-alquilazodicarboxilato. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico tal como THF o *N,N*-dimetilformamida, o adecuadamente diclorometano, y en el intervalo de temperatura de 0 °C a 60 °C, pero convenientemente a temperatura ambiente. Una fosfina terciaria adecuada incluye por ejemplo tri-*n*-butilfosfina o tri-fenilfosfina. Un di-alquilazodicarboxilato adecuado incluye por ejemplo azodicarboxilato de dietilo (DEAD) o azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (DTAD). Detalles de las reacciones de Mitsunobu están contenidos en Tet. Letts., 31, 699, (1990); The Mitsunobu Reaction, D.L.Hughes, Organic Reactions, 1992, Vol.42, 335-656 y Progress in the Mitsunobu Reaction, D.L.Hughes, Organic Preparations and Procedures International, 1996, Vol.28,127-164.

Preparación de materiales de partida para el Procedimiento (f)

30 El compuesto de la fórmula **I** en la que Q^1 es hidroxilo se puede obtener por cualquiera de los procedimientos que se han definido aquí, por ejemplo de acuerdo con el Procedimiento (a) descrito antes.

La ftalimida y la hidantoína son compuestos comercialmente disponibles o son conocidos en la bibliografía, o se pueden preparar por procedimientos estándar conocidos en la técnica.

35 El compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula **I** se puede obtener a partir de los procedimientos anteriores en la forma de la base libre o alternativamente se puede obtener en la forma de una sal, tal como una sal de adición de ácido. Cuando se desea obtener la base libre a partir de una sal del compuesto de la fórmula **I**, se puede tratar la sal con una base adecuada, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalino-térreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o por tratamiento con amoníaco por ejemplo utilizando una solución metanólica de amoníaco tal como amoníaco 7 N en metanol.

40 Los grupos protectores usados en los procedimientos anteriores se pueden elegir en general de cualquiera de los grupos descritos en la bibliografía o conocidos por los químicos expertos según sea apropiado para la protección del grupo en cuestión y se pueden introducir por métodos convencionales. Los grupos protectores se pueden separar por cualquier método conveniente como se describe en la bibliografía o es conocido por los químicos expertos según sea apropiado para la separación del grupo protector en cuestión, siendo elegidos tales métodos de forma que se efectúe la separación del grupo protector con la mínima alteración de grupos en otro sitio de la molécula.

45 A continuación se dan ejemplos específicos de grupos protectores por razones de conveniencia, en los que "inferior", como por ejemplo, en alquilo inferior, significa que el grupo al que se aplica tiene preferiblemente 1 a 4 átomos de

carbono. Se debe entender que estos ejemplos no son exhaustivos. Cuando se dan a continuación ejemplos específicos de métodos para la separación de grupos protectores, asimismo estos no son exhaustivos. El uso de grupos protectores y métodos de desprotección no mencionados específicamente, están naturalmente, dentro del alcance de la invención.

- 5 Un grupo protector de carboxi puede ser el residuo de un alcohol alifático o arilalifático formador de ésteres o de un silanol formador de ésteres (conteniendo dicho alcohol o silanol preferiblemente 1 a 20 átomos de carbono). Los ejemplos de grupos protectores de carboxi incluyen grupos alquilo(1-12C) de cadena lineal o ramificada (por ejemplo isopropilo, y *terc*-butilo); grupos alcoxi inferior-alquilo inferior (por ejemplo metoximetilo, etoximetilo e isobutoximetilo); grupos aciloxi inferior-alquilo inferior, (por ejemplo acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo y pivaloiloximetilo); grupos alcocarboniloxi inferior-alquilo inferior (por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo y 1-etoxicarboniloxietilo); grupos aril-alquilo inferior (por ejemplo bencilo, 4-metoxibencilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, benzhidrido y ftalidilo); grupos tri(alquil inferior)sililo (por ejemplo trimetilsililo y *terc*-butildimetilsililo); grupos tri(alquil inferior)silil-alquilo inferior (por ejemplo trimetilsililetilo); y grupos alqueno(2-6C) (por ejemplo alilo). Los métodos particularmente apropiados para la separación de grupos protectores de carboxilo incluyen por ejemplo la escisión catalizada por un ácido, base, metal o enzimáticamente.

- 20 Ejemplos de grupos protectores de hidroxil incluyen grupos alquilo inferior (por ejemplo *terc*-butilo), grupos alqueno inferior (por ejemplo alilo); grupos alcanilo inferior (por ejemplo acetilo); grupos alcocarbonil inferior (por ejemplo *terc*-butoxicarbonilo); grupos alquenoiloxicarbonil inferior (por ejemplo aliloxicarbonilo); grupos aril-alcocarbonil inferior (por ejemplo benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo y 4-nitrobenciloxicarbonilo); grupos tri(alquil inferior)sililo (por ejemplo trimetilsililo y *terc*-butildimetilsililo) y aril-alquilo inferior (por ejemplo bencilo).

- 25 Ejemplos de grupos protectores de amino incluyen formilo, grupos aril-alquilo inferior (por ejemplo bencilo y bencilo sustituido, 4-metoxibencilo, 2-nitrobencilo y 2,4-dimetoxibencilo, y trifenilmetilo); grupos alqueno inferior (por ejemplo alilo); grupos di-4-anisilmetilo y furilmetilo; alcocarbonil inferior (por ejemplo *terc*-butoxicarbonilo); alquenoiloxicarbonil inferior (por ejemplo aliloxicarbonilo); grupos aril-alcocarbonil inferior (por ejemplo benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo y 4-nitrobenciloxicarbonilo); grupos alcanilalquilo inferior (por ejemplo pivaloiloximetilo); trialquilsililo (por ejemplo trimetilsililo y *terc*-butildimetilsililo); grupos alquilideno (por ejemplo metilideno) y bencilideno y bencilideno sustituido.

- 30 Los métodos apropiados para la separación de los grupos protectores de hidroxil y amino incluyen, por ejemplo, hidrólisis catalizada por ácidos, bases, metales o enzimáticamente para grupos tales como 2-nitrobenciloxicarbonilo y alilo, hidrogenación para grupos tales como bencilo y fotolíticamente para grupos tales como 2-nitrobenciloxicarbonilo. Por ejemplo un grupo protector *terc*-butoxicarbonilo se puede separar de un grupo amino por hidrólisis catalizada por un ácido utilizando ácido trifluoroacético.

- 35 Se hace referencia a *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, by J. March, publicado por John Wiley & Sons 1992, para una guía general sobre las condiciones de reacción y reactivos y a *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, by T. Green *et al.*, también publicado por John Wiley & Son, para una guía general sobre grupos protectores.

Se podrá apreciar que ciertos compuestos de la fórmula I se pueden convertir en otros compuestos de la fórmula I utilizando procedimientos estándar convencionales en la técnica.

- 40 Los ejemplos de los tipos de reacciones de conversión que se pueden usar incluyen la introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática o de una reacción de sustitución nucleófila, la reducción de sustituyentes, la alquilación de sustituyentes y la oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para tales procedimientos son bien conocidos en la técnica química.

- 45 Los ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo alquilo utilizando un haluro de alquilo y un ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno utilizando condiciones estándar.

- 50 Los ejemplos particulares de reacciones de sustitución nucleófila incluyen la introducción de un grupo alcoxi, un grupo halógeno, un grupo alquilsulfoniloxi o un grupo alquilamino, un grupo dialquilamino o un heterociclo que contiene N utilizando condiciones estándar. Los ejemplos particulares de reacciones de reducción incluyen la reducción de un grupo nitro hasta un grupo amino por hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o por tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calor; y los ejemplos particulares de reacciones de oxidación incluyen la oxidación de alquiltio a alquilsulfino o alquilsulfonilo.

- 55 Un ejemplo de una reacción de conversión adecuada es la conversión de un compuesto de la fórmula I en la que el grupo Q¹ es un grupo Lg⁷-alquilo(C1-6) (donde Lg⁷ es un grupo desplazable adecuado, por ejemplo un grupo halógeno o sulfoniloxi, tal como un grupo cloro, bromo, yodo, metilsulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi) en un compuesto de la fórmula I en la que el grupo Q¹ es un grupo de la sub-fórmula (i) como se ha definido aquí

anteriormente. Dicha conversión se puede conseguir utilizando procedimientos estándar, por ejemplo utilizando un catalizador adecuado si fuera necesario.

5 Otro ejemplo de una reacción de conversión adecuada es la conversión de un compuesto de la fórmula I en la que el grupo Q¹ es un grupo de la sub-fórmula (i) en la que R⁵ es hidrógeno y R⁶ es hidrógeno o alquilo(1-6C) en un compuesto de la fórmula I en la que R⁵ es un grupo alcanoilo(2-6C) opcionalmente sustituido y R⁶ sigue siendo hidrógeno o alquilo(1-6C). Se puede conseguir esta conversión utilizando procedimientos estándar, por ejemplo por reacción con un ácido carboxílico adecuado convenientemente en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (tal como una carbodiimida, o un agente de acoplamiento peptídico adecuado, por ejemplo hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N-tetrametiluronio (HATU) o una carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida), opcionalmente en presencia de un catalizador (tal como dimetilaminopiridina o 4-pirrolidinopiridina) y/o opcionalmente en presencia de una base adecuada (tal como una base de amina orgánica, por ejemplo, trietilamina o di-isopropiletilamina, o un carbonato de metal alcalino o alcalino-térreo, por ejemplo carbonato de sodio o carbonato de potasio).

15 Otro ejemplo de una reacción de conversión adecuada es la conversión de un compuesto de la fórmula I en la que el grupo Q¹ es hidroxilo en un compuesto de la fórmula I en la que Q¹ es un grupo isoindolilo opcionalmente sustituido. Se puede conseguir esta conversión utilizando procedimientos estándar, por ejemplo por reacción con ftalimida en condiciones adecuadas de Mitsunobu. Las condiciones adecuadas de Mitsunobu incluyen, por ejemplo, la reacción en presencia de una fosfina terciaria adecuada y un di-alquilazodicarboxilato en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, o adecuadamente diclorometano y en el intervalo de temperatura de 0 °C a 20 60 °C, pero convenientemente a temperatura ambiente. Una fosfina terciaria adecuada incluye, por ejemplo, tri-n-butilfosfina o trifenilfosfina. Un di-alquilazodicarboxilato adecuado incluye, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo (DEAD) o azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (DTAD). Detalles de las reacciones de Mitsunobu están contenidos en Tet. Letts., 31, 699, (1990); The Mitsunobu Reaction, D.L.Hughes, Organic Reactions, 1992, Vol.42, 335-656 y Progress in the Mitsunobu Reaction, D.L.Hughes, Organic Preparations and Procedures International, 1996, Vol.28, 25 127-164.

También se podrá apreciar que algunos de los diferentes sustituyentes del anillo en los compuestos de la presente invención se pueden introducir mediante reacciones estándar de sustitución aromática o se pueden generar mediante modificaciones convencionales del grupo funcional ya sea antes o inmediatamente después de los procedimientos mencionados antes, y como tales se incluyen en el aspecto de procedimientos de la invención. Tales reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, la reducción de sustituyentes, la alquilación de sustituyentes y la oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para tales procedimientos son bien conocidos en la técnica química. Los ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro utilizando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo utilizando, por ejemplo, un haluro de acilo y un ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo utilizando un haluro de alquilo y un ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno.

40 Cuando se necesita una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, por ejemplo una sal de adición de ácido, se puede obtener ésta, por ejemplo, por reacción del compuesto de pirazolopirimidina con un ácido adecuado utilizando un procedimiento convencional.

Como se ha mencionado antes, algunos de los compuestos según la presente invención pueden contener uno o más centros quirales y pueden existir por tanto como estereoisómeros. Los estereoisómeros se pueden separar por técnicas convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden aislar por separación de un racemato por ejemplo por cristalización fraccionada, resolución o HPLC. Los diastereoisómeros se pueden aislar por separación en virtud de las diferentes propiedades físicas de los diastereoisómeros, por ejemplo, por cristalización fraccionada, HPLC o cromatografía rápida. Alternativamente, se pueden preparar estereoisómeros particulares por síntesis quiral a partir de materiales de partida quirales en condiciones que no causarán racemización ni epimerización, o por derivatización, con un reactivo quiral. Cuando se aísla un estereoisómero específico se aísla adecuadamente sustancialmente libre de otros estereoisómeros, por ejemplo conteniendo menos del 20 %, particularmente menos del 10 % y más particularmente menos del 5 % en peso de otros estereoisómeros.

En la sección anterior en relación a la preparación del compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, la expresión "disolvente inerte" se refiere a un disolvente que no reacciona con los materiales de partida, reactivos, intermedios o productos de una manera que afecte adversamente al rendimiento del producto deseado.

55 Los expertos en la técnica apreciarán que con el fin de obtener los compuestos de la invención de una manera alternativa y en algunas ocasiones, más conveniente, las etapas individuales del procedimiento mencionadas antes se pueden realizar en distinto orden, y/o las reacciones individuales se pueden llevar a cabo en una fase diferente de

la ruta global (esto es, se pueden realizar transformaciones químicas en intermedios diferentes de los asociados aquí anteriormente con una reacción particular).

- 5 Algunos intermedios usados en los procedimientos descritos antes son nuevos y forman una característica adicional de la presente invención. Por consiguiente se proporciona un compuesto de la fórmula **IV**, **VI** y/o **VII** como se ha definido aquí anteriormente, o una sal del mismo. El intermedio puede estar en la forma de una sal del intermedio. No es necesario que dichas sales sean una sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo puede ser útil preparar un intermedio en la forma de una sal farmacéuticamente no aceptable si, por ejemplo, tales sales son útiles en la fabricación de un compuesto de la fórmula **I**.

Ensayos biológicos

- 10 Se evaluaron las actividades inhibitoras de los compuestos en ensayos de proteína tirosina-cinasa no basados en células así como en ensayos de proliferación basados en células antes de que fuera evaluada su actividad *in vivo* en estudios de xenoinjertos.

a) Ensayos de fosforilación de la proteína tirosina-cinasa

- 15 Este ensayo mide la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la fosforilación de un sustrato polipeptídico que contiene tirosina por las enzimas tirosina-cinasa de EGFR, erbB2 y erbB4.

- 20 Se clonaron fragmentos intracelulares recombinantes de EGFR, erbB2 y erbB4 (número de acceso X00588, X03363 y L07868 respectivamente) y se expresaron en el sistema baculovirus/Sf21. Se prepararon lisados a partir de estas células por tratamiento con tampón de lisis enfriado en hielo (ácido N-2-hidroxietilpiperazin-N-2-etanosulfónico (HEPES) 20 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, glicerol al 10 %, Triton X-100 al 1 %, MgCl₂ 1,5 mM, etilenglicol-bis(β-aminoetil-éter 1 mM) ácido N',N',N',N'-tetraacético (EGTA), más inhibidores de la proteasa y después se aclararon por centrifugación.

- 25 La actividad constitutiva de cinasa de estas proteínas recombinantes se determinó por su capacidad para fosforilar un péptido sintético (preparado de un co-polímero aleatorio de ácido glutámico, alanina y tirosina en la proporción de 6:3:1). Específicamente, se recubrieron inmunoplasmas de 96 pocillos Maxisorb™ con péptido sintético (0,2 µg de péptido en 100 µl de solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se incubaron a 4 °C durante la noche). Se lavaron las placas con HEPES 50 mM pH 7,4 a temperatura ambiente para eliminar cualquier exceso de péptido sintético no ligado. Se evaluaron las actividades de EGFR o erbB2 mediante incubación en placas recubiertas con péptido durante 20 minutos a temperatura ambiente en HEPES 50 mM pH 7,4 a temperatura ambiente, adenosina trifosfato (ATP) a concentración Km para la respectiva enzima, MnCl₂ 10 mM, Na₃VO₄ 0,05 mM, DL-ditiotreitol (DTT) 0,1 mM, Triton X-100 al 0,05 % con el compuesto de ensayo en DMSO (concentración final de 2,5 %). Se terminaron las reacciones por la separación de los componentes líquidos del ensayo seguido por lavado de las placas con PBS-T (solución salina tamponada con fosfato con 0,05 % de Tween 20).

- 35 Se detectó el fosfo-péptido inmovilizado producto de la reacción, por métodos inmunológicos. En primer lugar, se incubaron las placas durante 90 minutos a temperatura ambiente con anticuerpos primarios anti-fosfotirosina que fueron suscitados en el ratón (4G10 de Upstate Biotechnology). Después de un lavado abundante, se trataron las placas con peroxidasa de rábano (HRP) conjugada con anticuerpo secundario anti-ratón de oveja (NXA931 de Amersham) durante 60 minutos a temperatura ambiente. Después de un lavado adicional, se midió la actividad de HRP en cada pocillo de la placa colorimétricamente utilizando cristales de sal 22'-azino-di-[3-etilbenzotiazolina-sulfonato (6)] de diamonio (ABTS™ de Roche) como sustrato.

- 40 Se obtuvo la cuantificación del desarrollo de color y por lo tanto la actividad enzimática mediante la medida de la absorbancia a 405 nm en un lector de microplacas ThermoMax de Molecular Devices. La inhibición de la cinasa para un compuesto dado se expresó como un valor IC₅₀. Se determinó este valor mediante el cálculo de la concentración de compuesto que era necesaria para dar el 50 % de inhibición de la fosforilación en este ensayo. Se calculó el intervalo de fosforilación a partir de los valores de control positivo (vehículo más ATP) y de control negativo (vehículo menos ATP).

b) Ensayo de proliferación de células KB activada por EGFR

Este ensayo mide la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la proliferación de la línea de células tumorales humana KB, obtenida de la American Type Culture Collection (ATCC).

- 50 Se cultivaron las células KB en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía 10 % de suero de ternera fetal, glutamina 2 mM y aminoácidos no esenciales, a 37 °C en un incubador de aire con 7,5 % de CO₂. Se recogieron las células de los matraces de reserva utilizando tripsina/ácido etilaminodiaminotetraacético (EDTA). Se midió la densidad de células utilizando un hemocitómetro y se calculó la viabilidad utilizando solución de azul tripán

antes de sembrarlas a una densidad de $1,25 \times 10^3$ células por pocillo de una placa de 96 pocillos en DMEM que contenía suero tratado con carbón vegetal al 2,5 %, glutamina 1 mM y aminoácidos no esenciales a 37 °C en 7,5 % de CO₂ y se dejó sedimentar durante 4 horas.

5 Después de la adhesión a la placa, se tratan las células con o sin EGF (concentración final de 1 ng/ml) y con o sin compuesto en un intervalo de concentraciones en dimetilsulfóxido (DMSO) (final 0,1 %) antes de la incubación durante 4 días. Después del período de incubación, se determinó el número de células por adición de 50 µl de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) (stock 5 mg/ml) durante 2 horas. Se volcó entonces la solución de MTT, se secó la placa con ligeros golpes y se disolvieron las células por adición de 100 µl de DMSO.

10 Se leyó la absorbancia de las células solubilizadas a 540 nm utilizando un lector de microplacas ThermoMax de Molecular Devices. La inhibición de la proliferación fue expresada como un valor IC₅₀. Se determinó este valor mediante el cálculo de la concentración de compuesto que era necesaria para dar un 50 % de inhibición de la proliferación. Se calculó el intervalo de proliferación a partir del valor de control positivo (vehículo más EGF) y del valor de control negativo (vehículo menos EGF).

c) Ensayo de fosforilación celular del EGFR

15 Este ensayo mide la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la fosforilación del EGFR en células KB (carcinoma naso-faríngeo humano obtenido de la American Type Culture Collection (ATCC)).

20 Se cultivaron las células KB en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía 10 % de suero de ternera fetal, glutamina 2 mM y aminoácidos no esenciales, a 37 °C en un incubador de aire con 7,5 % de CO₂. Se recogieron las células de los matraces de reserva utilizando tripsina/ácido etilaminodiaminotetraacético (EDTA). Se midió la densidad de células utilizando un hemocitómetro y se calculó la viabilidad utilizando solución de azul tripán antes de sembrarlas a una densidad de 2×10^5 células por pocillo de una placa de 6 pocillos en DMEM que contenía suero tratado con carbón vegetal al 2,5 %, glutamina 2 mM y aminoácidos no esenciales, a 37 °C en 7,5 % de CO₂ y se dejó sedimentar durante 72 horas.

25 Después del período de incubación de 72 horas, el medio que contenía el suero tratado, se reemplazó entonces con medio libre de suero (DMEM que contenía glutamina 2 mM y aminoácidos no esenciales) y se incubó a 37 °C en 7,5 % de CO₂ durante 72 horas. Después de este período de incubación, se trataron las células con o sin compuesto en un intervalo de concentraciones en dimetilsulfóxido (DMSO) (final al 0,1 %) en DMEM libre de suero. Después de incubación durante 1,5 horas a 37 °C en 7,5 % de CO₂ se trataron las células con EGF (concentración final de 1 µg/ml) y se incubaron a 37 °C en 7,5 % de CO₂ durante 3 minutos. Se separó entonces el medio y se lavaron las células dos veces con solución salina tamponada con fosfato enfiada en hielo antes de la lisis de las células con 1 ml de tampón de lisis enfiado en hielo que contenía NaCl₂ 120 mM, HEPES 25 mM, pH 7,6, B-glicerofosfato 5 mM, MgCl₂ 2,5 mM, EGTA 1 mM, EDTA 0,2 mM, Na₃VO₄ 1 mM, Triton X-100 al 1 %, NaF 100 mM, DTT 1 mM, PMSF 1 mM, leupeptina 10 µg/ml y benzamidina 10 µg/ml. Se centrifugaron los lisados en una microcentrífuga a 13000 rpm durante 15 minutos y se recogieron los sobrenadantes antes del análisis por Elisa en sandwich.

35 Se recubrieron inmunoplasmas Nunc Maxisorb F96 con anticuerpo de captura de EGFR (sc-120, Santa Cruz Biotechnology, Inc.) mediante incubación a una concentración de 0,16 µg/ml en 100 µl de tampón de carbonato/bicarbonato 50 mM, pH 9,6. Se incubaron las placas a 4 °C durante la noche con una suave agitación. Después de incubación durante la noche, se lavaron las placas exhaustivamente con PBS que contenía 0,05 % de Tween antes de bloquear con Superblock (Pierce). Se añadieron entonces 100 µl de lisado a cada pocillo y se incubaron durante la noche a 4 °C antes de un lavado exhaustivo con PBS que contenía 0,05 % de Tween.

45 Se introdujo entonces en el EGFR inmovilizado una sonda con un anticuerpo conjugado anti-fosfotirosina HRP (4G10, Upstate Biotechnology Inc.) a una dilución de 1 en 800 en PBS que contenía 0,05 % de Tween más 0,5 % de seroalbúmina bovina. Después de otro lavado, se midió colorimétricamente la actividad de HRP en cada pocillo de la placa utilizando tetrametilbencidina (TMB) de Bushranger (Roche Applied Sciences) en tampón de fosfato-citrato-perborato que contenía DMSO al 10 % como sustrato. Se paró esta reacción por la adición de 100 µl de H₂SO₄ 1 M después de 12 minutos y se cuantificó midiendo la absorbancia a 450 nm utilizando un lector de microplacas ThermoMax de Molecular Devices.

50 La inhibición de la fosforilación de EGFR para un compuesto dado se expresó como un valor IC₅₀. Se determinó este valor mediante el cálculo de la concentración de compuesto que era necesaria para dar el 50 % de inhibición de la fosforilación en este ensayo. Se calculó el intervalo de fosforilación a partir del valor de control positivo (vehículo más EGF) y del valor de control negativo (vehículo menos EGF).

d) Ensayo de células Clon 24 fosfo-erbB2

Este ensayo de punto final de inmunofluorescencia mide la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la fosforilación de erbB2 en una línea de células derivadas de MCF7 (carcinoma de mama) que fue generada transfectando células MCF7 con el gen erbB2 de longitud completa utilizando métodos estándar para dar una línea de células que sobreexpresa la proteína erbB2 natural de longitud completa (de aquí en adelante células 'Clon 24').

5 Se cultivaron las células Clon 24 en medio de crecimiento (medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) libre de rojo fenol que contenía 10 % de suero fetal bovino, glutamina 2 mM y G418 a 1,2 mg/ml) en un incubador de aire con 7,5 % de CO₂ a 37 °C. Se recogieron las células de matraces de reserva T75 lavando una vez con PBS (solución salina tamponada con fosfato, pH 7,4, Gibco No. 10010-015) y se recogieron utilizando 2 ml de solución de tripsina (1,25 mg/ml) / ácido etilaminodiaminotetraacético (EDTA) (0,8 mg/ml). Se resuspendieron las células en
10 medio de crecimiento. Se midió la densidad de células utilizando un hemocitómetro y se calculó la viabilidad utilizando solución de azul tripán antes de diluirlas adicionalmente en medio de crecimiento y de sembrarlas a una densidad de 1x10⁴ células por pocillo (en 100 ul) en placas de fondo transparente de 96 pocillos (Packard, No. 6005182).

15 Se separó el medio de crecimiento de los pocillos 3 días más tarde, y se reemplazó con 100 µl de medio de ensayo (DMEM libre de rojo fenol, glutamina 2 mM, G418 a 1,2 mg/ml) con o sin compuesto inhibidor de erbB. Se volvieron las placas al incubador durante 4 horas y después se añadieron a cada pocillo 20 µl de solución de formaldehído al 20 % en PBS y se dejó la placa a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se separó esta solución fijadora con una pipeta multicanal, se añadieron 100 µl de PBS a cada pocillo y después se separaron con una pipeta multicanal y entonces se añadieron 50 µl de PBS a cada pocillo. Se sellaron entonces las placas y se conservaron hasta 2
20 semanas a 4 °C.

Se realizó la inmunotinción a temperatura ambiente. Se lavaron las células una vez con 200 µl de PBS / Tween 20 (preparado añadiendo 1 sobre de PBS / Tween polvo seco (Sigma, No. P3563) a 1 L de H₂O bidestilada utilizando un lavador de placas, después se añadieron a cada pocillo 100 µl de Triton X-100 / PBS al 0,5 % para permeabilizar las células. Después de 10 minutos, se lavaron las placas con 200 µl de PBS / Tween 20 y después se añadieron
25 por pocillo 100 µl de solución de bloqueo (leche desnatada desecada Marvel al 5 % (Nestle) en PBS) y se incubaron las placas durante 15 minutos. Después de separar la solución de bloqueo con un lavador de placas, se añadieron a cada pocillo 30 µl de anticuerpo policlonal de conejo IgG anti-fosfo ErbB2 (epítipo fosfo-Tyr 1248, SantaCruz, No. SC-12352-R), diluido 1:250 en solución de bloqueo, y se incubaron durante 2 horas. Entonces, se separó de los pocillos esta solución de anticuerpo primario utilizando un lavador de placas seguido por dos lavados de 200 µl de PBS / Tween 20 utilizando un lavador de placas. Se añadieron 100 µl de solución de bloqueo por pocillo y se
30 incubaron las placas durante 10 minutos. Se añadieron entonces a cada pocillo 30 µl de anticuerpo secundario IgG anti conejo de cabra Alexa-Fluor 488 (Molecular Probes, No. A-11008), diluido 1:750 en solución de bloqueo. De aquí en adelante, siempre que fue posible, se protegieron las placas de la exposición a la luz, sellándolas en esta fase con cinta protectora negra. Se incubaron las placas durante 45 minutos y después se separó la solución del anticuerpo secundario de los pocillos seguido por tres lavados de 200 µl de PBS / Tween 20 utilizando un lavador de
35 placas. Se añadieron entonces a cada placa 100 ml de PBS, se incubaron durante 10 minutos y se eliminaron después utilizando un lavador de placas. Se añadieron entonces a cada pocillo 50 µl de PBS y se volvieron a sellar las placas con cinta protectora negra y se conservaron a 4 °C antes del análisis. Se analizaron las placas antes de seis horas después de completar la inmunotinción.

40 Se midió la señal de fluorescencia en cada pocillo utilizando un instrumento Acumen Explorer (Acumen Bioscience Ltd.), un lector de placas que se puede usar para cuantificar rápidamente las películas de imágenes generadas por barrido de láser. El instrumento se ajustó para medir el número de objetos fluorescentes por encima de un valor umbral pre-fijado y esto proporcionó una medida del estado de fosforilación de la proteína erbB2. Los datos de respuesta de fluorescencia a la dosis obtenidos con cada compuesto se exportaron a un paquete adecuado de software (tal como Origin) para realizar el análisis adecuado de la curva. La inhibición de la fosforilación de erbB2 fue expresada como un valor IC₅₀. Se determinó este valor mediante el cálculo de la concentración de compuesto que era necesaria para dar el 50 % de inhibición de la señal de fosforilación de erbB2.
45

e) Ensayo de xenoinjerto de BT474C in vivo

50 Este ensayo mide la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir el crecimiento de una variante específica de la línea de células tumorales BT474 crecida como un xenoinjerto en ratones hembra suizos atímicos (Alderley Park, genotipo nu/nu) (Baselga, J. *et al.* (1998) *Cancer Research*, 58,2825-2831).

Se obtuvo la línea de células tumorales BT474 (carcinoma de mama humano) del Dr Baselga (en Laboratorio Recerca Oncologica, Paseo Vall D'Hebron 119-129, Barcelona 08035, España). Se subclonó esta línea de células y se obtuvo una cierta población (de aquí en adelante denominada "BT474C").

55 Se criaron ratones hembra suizos atímicos (genotipo nu/nu) y se mantuvieron en Alderley Park en aisladores de presión negativa (PFI Systems Ltd.). Se alojaron los ratones en una instalación protectora con ciclos de

luz/oscuridad de 12 horas y se les procuró alimento esterilizado y agua *ad libitum*. Todos los procedimientos se realizaron en ratones de al menos 8 semanas de edad. Se establecieron xenoinjertos de células tumorales BT474C en el flanco trasero de ratones donantes mediante inyecciones sub-cutáneas de 1×10^7 células recientemente cultivadas en 100 μ l de medio libre de suero con 50 % de Matrigel por animal. Los animales recibieron un suplemento de benzoato de estradiol (Mesalin, Intravet UK 0,2 μ g/ml), 100 mg/animal inyectado subcutáneamente el día antes del implante de las células, con subsiguientes refuerzos semanales de 50 μ g/animal. El día 14 post-implante, se dividieron los ratones aleatoriamente en grupos de 10 antes del tratamiento con compuesto o con vehículo control que se administró una vez al día a 0,1 ml/10 g de peso corporal. Se evaluó el volumen del tumor dos veces a la semana mediante la medida bilateral con un calibre Vernier, utilizando la fórmula $(\text{longitud} \times \text{anchura}) \times \sqrt{(\text{longitud} \times \text{anchura}) \times (\pi/6)}$, donde la longitud era el diámetro más largo del tumor, y la anchura era la perpendicular correspondiente. La inhibición del crecimiento desde el comienzo del tratamiento se calculó por comparación de los cambios medios de volumen del tumor para los grupos control y tratado, y se evaluó la significancia estadística entre los dos grupos utilizando la prueba t de Student.

f) Ensayo de inhibición del canal de potasio codificado por hERG

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la corriente de cola que fluye a través del canal de potasio codificado por el gen humano relacionado con el éter-a-go-go (hERG).

Se cultivaron células humanas embrionarias de riñón (HEK) que expresan el canal codificado por hERG en medio Eagle mínimo esencial (EMEM; Sigma-Aldrich número de catálogo M2279), suplementado con 10 % de suero de ternera fetal (Labtech International; número de producto 4-101-500), 10 % de suplemento M1 libre de suero (Egg Technologies; número de producto 70916) y 0,4 mg/ml de genética G418 (Sigma-Aldrich; número de catálogo G7034). Uno o dos días antes de cada experimento, se separaron las células de los frascos de cultivo de tejido con Accutase (TCS Biologicals) utilizando métodos convencionales de cultivo de tejido. Se pusieron entonces sobre cubreobjetos de vidrio reposando en los pocillos de una placa de 12 pocillos y se cubrieron con 2 ml del medio de crecimiento.

Para cada célula registrada, se puso un cubreobjetos de vidrio que contenía las células en el fondo de una cámara Perspex que contenía una solución de baño (véase más adelante) a temperatura ambiente (~ 20 °C). Se fijó esta cámara a la platina de un microscopio invertido de contraste de fases. Inmediatamente después de colocar el cubreobjetos en la cámara, la solución de baño se perfundió en la cámara procedente de un reservorio alimentado por gravedad durante 2 minutos a una velocidad de ~ 2 ml/min. Después de este tiempo, se detuvo la perfusión.

Se llenó una pipeta parche hecha de tubo de vidrio de borosilicato (GC120F, Harvard Apparatus) utilizando un estirador de micropipetas P-97 (Sutter Instrument Co.) con solución de pipetas (véase más adelante). Se conectó la pipeta al cabezal del amplificador de *patch clamp* (Axopatch 200B, Axon Instruments) mediante un cable de plata/cloruro de plata. La conexión a tierra del cabezal se conectó al electrodo de tierra. Este consistió en un cable de plata/cloruro de plata incluido en agar al 3 % preparado con 0,85 % de cloruro de sodio.

Se registró la célula en la configuración de célula entera de la técnica de *patch clamp*. Después del "inicio (*break-in*)", que se hizo a un potencial basal de -80 mV (fijado por el amplificador), y ajuste apropiado de las resistencias en serie y de los controles de capacitancia, se utilizó un software de electrofisiología (Clampex, Axon Instruments) para fijar un potencial basal (-80 mV) y para administrar un protocolo de voltaje. Se aplicó este protocolo cada 15 segundos y consistió en una etapa de 1 s a +40 mV seguido por una etapa de 1 s a -50 mV. La respuesta de corriente para cada protocolo de voltaje impuesto fue filtrada por paso bajo por el amplificador a 1 kHz. Se adquirió entonces la señal filtrada, en línea, digitalizando esta señal analógica desde el amplificador con un convertidor de analógica a digital. Se capturó entonces la señal digitalizada en un ordenador empleando software Clampex (Axon Instruments). Durante el potencial basal y la etapa a + 40 mV se muestreó la corriente a 1 kHz. La frecuencia de muestreo se fijó entonces a 5 kHz para el resto del protocolo de voltaje.

Las composiciones, pH y osmolaridad de la solución del baño y de la solución de la pipeta se tabulan a continuación.

Sal	Pipeta (mM)	Baño (mM)
NaCl	-	137
KCl	130	4
MgCl ₂	1	1
CaCl ₂	-	1,8
HEPES	10	10
glucosa	-	10

Sal	Pipeta (mM)	Baño (mM)
Na ₂ ATP	5	-
EGTA	5	-

Parámetro	Pipeta	Baño
pH	7,18-7,22	7,40
ajuste de pH con	KOH 1 M	NaOH 1 M
Osmolaridad (mOsm)	275-285	285-295

5 La amplitud de la corriente de cola del canal de potasio codificado por hERG después de la etapa de +40 mV a -50 mV se registró en línea mediante software Clampex (Axon Instruments). Después de la estabilización de la amplitud de la corriente de cola, se aplicó a la célula la solución de baño que contenía el vehículo para la sustancia de ensayo. A condición de que la aplicación del vehículo no tenga ningún efecto significativo sobre la amplitud de la corriente de cola, se construye entonces una curva del efecto de la concentración acumulativa para el compuesto.

10 El efecto de cada concentración de compuesto de ensayo se cuantificó expresando la amplitud de la corriente de cola en presencia de una concentración dada del compuesto de ensayo como porcentaje de la misma en presencia del vehículo.

15 Se determinó la potencia del compuesto de ensayo (IC₅₀) ajustando el porcentaje de los valores de inhibición acomodando el efecto de la concentración a una ecuación de Hill de cuatro parámetros utilizando un programa estándar de ajuste de datos. Si el nivel de inhibición observado en la concentración más alta de la prueba no excede del 50 %, no se produjo ningún valor de potencia y se indica el porcentaje del valor de inhibición a dicha concentración.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la fórmula I varían con los cambios estructurales como era de esperar, en general la actividad que tienen los compuestos de la fórmula I, se puede demostrar a las siguientes concentraciones o dosis en uno o más de los ensayos anteriores (a), (b), (c) y (d):-

- Ensayo (a):- IC₅₀ en el intervalo de, por ejemplo, 0,001 - 5 µM;
- Ensayo (b):- IC₅₀ en el intervalo de, por ejemplo, 0,001 - 5 µM;
- Ensayo (c):- IC₅₀ en el intervalo de, por ejemplo, 0,001 - 5 µM;
- Ensayo (d):- IC₅₀ en el intervalo de, por ejemplo, 0,001 - 5 µM;
- Ensayo (e):- actividad en el intervalo de, por ejemplo, 1-200 mg/kg/día;

20 No se observó ninguna toxicidad fisiológicamente inaceptable en el Ensayo (e) a la dosis eficaz de los compuestos ensayados de la presente invención. Adicionalmente, el ensayo (f) muestra un margen de seguridad entre la actividad objetivo y la actividad de hERG, que da a entender la improbabilidad de arritmia causada por la inhibición del canal de hERG. Por lo tanto no se esperan efectos toxicológicos perjudiciales cuando se administra un compuesto de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se han definido anteriormente

25 en esta memoria, a los intervalos de dosis definidos aquí más adelante.

30 A modo de ejemplo, la Tabla A ilustra la actividad de compuestos representativos según la invención. La columna 2 de la Tabla A presenta datos de IC₅₀ del Ensayo (a) descrito antes para la inhibición de la fosforilación de la proteína tirosina-cinasa de EGFR; la columna 3 presenta datos de IC₅₀ del Ensayo (a) descrito antes para la inhibición de la fosforilación de la proteína tirosina-cinasa de erbB2; la columna 4 presenta datos de IC₅₀ del Ensayo (b) descrito antes para la inhibición de la proliferación de células KB (carcinoma naso-faríngeo humano); y la columna 5 presenta datos de IC₅₀ del Ensayo (d) descrito antes para la inhibición de la fosforilación de erbB2 en una línea de células derivada de MCF7:

Tabla A

Ejemplo número	IC ₅₀ (μM) Ensayo (a): Inhibición de fosforilación de proteína tirosina-cinasa EGFR	IC ₅₀ (μM) Ensayo (a): Inhibición de fosforilación de proteína tirosina-cinasa erbB2	IC ₅₀ (μM) Ensayo (b): Inhibición de proliferación de células KB	IC ₅₀ (μM) Ensayo (d): Inhibición de fosforilación de erbB2
23	0,010	0,002	1,080	0,010
42	0,710	0,027	-	0,083

Según un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se han definido anteriormente en esta memoria, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como comprimidos, comprimidos para chupar, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, pomadas, geles, o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución estéril acuosa u oleosa para administración intravenosa, subcutánea o intramuscular o como un supositorio para administración rectal).

10 Las composiciones de la invención se pueden obtener por procedimientos convencionales utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. Por lo tanto, las composiciones destinadas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

- 15 La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma farmacéutica única variará necesariamente según el hospedante tratado y la particular vía de administración. Por ejemplo, una formulación destinada para administración oral a humanos generalmente contendrá, por ejemplo, de 0,5 mg a 0,5 g de agente activo (más adecuadamente de 0,5 a 100 mg, por ejemplo de 1 a 30 mg) formulado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total.

20 El tamaño de la dosis para fines terapéuticos y profilácticos de un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I variará naturalmente según la naturaleza y gravedad de la enfermedad, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, según principios bien conocidos de la medicina.

- 25 Al utilizar un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I para fines terapéuticos y profilácticos generalmente se administrará éste de forma que se reciba una dosis diaria en el intervalo, por ejemplo, de 0,1 mg/kg a 75 mg/kg de peso corporal, administrada si fuera necesario en dosis divididas. En general se administrarán dosis más bajas cuando se emplee la vía parenteral. Así, por ejemplo, para administración intravenosa, se utilizará generalmente una dosis en el intervalo, por ejemplo, de 0,1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal. Similarmente, para administración por inhalación, se utilizará generalmente una dosis en el intervalo, por ejemplo, de 0,05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. Se prefiere sin embargo la administración oral, particularmente en forma de comprimidos. Típicamente, las formas farmacéuticas unitarias contendrán aproximadamente de 0,5 mg a 0,5 g de un compuesto de esta invención.

- 30 Se ha encontrado ahora que los compuestos de la presente invención tienen propiedades anti-proliferativas tales como propiedades anti-cáncer que se cree que provienen de su actividad inhibidora de los receptores tirosina-cinasa erb-B, particularmente EGF y más particularmente erbB2. Además, algunos de los compuestos según la presente invención tienen sustancialmente mayor potencia frente al receptor tirosina-cinasa erbB2, que frente a otras enzimas tirosina-cinasas, tal como la tirosina-cinasa EGFR. Dichos compuestos tienen una potencia suficiente frente al receptor tirosina-cinasa erbB2 para que se puedan usar en una cantidad suficiente para inhibir el receptor tirosina-cinasa erbB2 a la vez que demuestran una actividad pequeña, o significativamente inferior, frente a otras tirosina-cinasas tales como EGFR. Es probable que dichos compuestos sean útiles para la inhibición selectiva del receptor tirosina-cinasa erbB2 y es probable que sean útiles para el tratamiento efectivo, por ejemplo, de tumores activados por erbB2.

- 35 Por consiguiente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas mediadas sólo o en parte por receptores tirosina-cinasa erb-B, particularmente erbB2, esto es los compuestos se pueden usar para producir un efecto inhibidor del receptor tirosina-cinasa erb-B, particularmente erbB2, en un animal de sangre caliente que necesite tal tratamiento. Por lo tanto los compuestos de la presente invención proporcionan un método para el tratamiento de células malignas caracterizado por la inhibición de un receptor tirosina-cinasa erb-B, particularmente el erbB2. Particularmente los compuestos de la invención se pueden usar para producir un efecto anti-proliferativo y/o pro-apoptótico y/o anti-invasivo mediado sólo o en parte

por la inhibición de los receptores tirosina-cinasa erb-B, particularmente erbB2. Particularmente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de un receptor tirosina-cinasa erb-B, particularmente el erbB2, que está implicado en las etapas de transducción de señales que dirigen la proliferación y supervivencia de estas células tumorales.

5 Por consiguiente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento y/o prevención de una serie de trastornos hiperproliferativos al proporcionar un efecto anti-proliferativo. Estos trastornos incluyen, por ejemplo psoriasis, hiperplasia benigna de próstata (BPH), aterosclerosis y restenosis y, en particular, los tumores activados por los receptores tirosina-cinasa erb-B, más particularmente erbB2. Dichos tumores benignos o malignos pueden afectar a cualquier tejido e incluyen tumores no sólidos tales como leucemia, mieloma múltiple o linfoma, y también tumores sólidos, por ejemplo tumores del conducto biliar, de huesos, de vejiga, de cerebro/CNS, de mama, colorrectal, cervical, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, de pulmón, de músculo, neuronal, esofágico, de ovarios, pancreático, de membranas pleural/peritoneal, de próstata, renal, de piel, testicular, de tiroides, uterino y vulvar.

10 Según este aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso como un medicamento.

Así según este aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se han definido anteriormente en esta memoria, en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto anti-proliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

20 Un método para producir un efecto anti-proliferativo en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite tal tratamiento puede comprender administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se han definido aquí anteriormente.

25 Según otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en la producción de un efecto anti-proliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

30 Según otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se han definido anteriormente en esta memoria en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto anti-proliferativo, cuyo efecto se produce sólo o en parte por la inhibición del receptor tirosina-cinasa erbB2 en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Un método para producir un efecto anti-proliferativo cuyo efecto se produce sólo o en parte por la inhibición del receptor tirosina-cinasa erbB2 en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite tal tratamiento, puede comprender administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se han definido aquí anteriormente.

35 Según otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en la producción de un efecto anti-proliferativo, cuyo efecto se produce sólo o en parte por la inhibición del receptor tirosina-cinasa erbB2 en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

40 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se han definido anteriormente en esta memoria, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición médica (por ejemplo un cáncer como se ha mencionado aquí) mediada sólo o en parte por un receptor tirosina-cinasa erb-B, particularmente el erbB2.

45 Un método para tratar una enfermedad o condición médica (por ejemplo un cáncer como se ha mencionado aquí) mediada sólo o en parte por un receptor tirosina-cinasa erb-B, particularmente el erbB2, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite dicho tratamiento, puede comprender administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se han definido anteriormente en esta memoria.

50 Según otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición médica (por ejemplo un cáncer como se ha mencionado aquí) mediada sólo o en parte por un receptor tirosina-cinasa erb-B, particularmente el erbB2.

Según otro aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se han definido anteriormente en esta memoria, en la

fabricación de un medicamento para uso en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de uno o más receptores tirosina-cinasa erbB2, tal como el receptor tirosina-cinasa EGF y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente erbB2), que están implicados en las etapas de transducción de señales que dirigen la proliferación de las células tumorales.

- 5 Un método para la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de uno o más receptores tirosina-cinasa erbB2, tal como el receptor tirosina-cinasa EGF y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente erbB2), que están implicados en las etapas de transducción de señales que llevan a la proliferación y/o supervivencia de las células tumorales en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite tal tratamiento, puede comprender administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se han definido anteriormente en esta memoria.

- 10 Según otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de uno o más receptores tirosina-cinasa erbB2, tal como el receptor tirosina-cinasa EGF y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente erbB2), que están implicados en las etapas de transducción de señales que llevan a la proliferación y/o supervivencia de las células tumorales.

- 15 Según otro aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula: I, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se han definido anteriormente en esta memoria, en la fabricación de un medicamento para uso en proporcionar un efecto inhibidor del receptor tirosina-cinasa EGF y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente erbB2).

Un método para proporcionar un efecto inhibidor del receptor tirosina-cinasa EGF y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente erbB2) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite dicho tratamiento, puede comprender administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se han definido anteriormente en esta memoria.

- 25 Según otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en proporcionar un efecto inhibidor del receptor tirosina-cinasa EGF y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente erbB2).

- 30 Según otro aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se han definido anteriormente en esta memoria, en la fabricación de un medicamento para uso en proporcionar un efecto inhibidor selectivo de la cinasa erbB2.

Un método para proporcionar un efecto inhibidor selectivo de la cinasa erbB2 en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite tal tratamiento, puede comprender administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se han definido anteriormente en esta memoria.

- 35 Según otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en proporcionar un efecto inhibidor selectivo de la cinasa erbB2.

- 40 Por "un efecto inhibidor selectivo de la cinasa erbB2" se indica que el compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I es más potente frente al receptor tirosina-cinasa erbB2 que lo es frente a otras cinasas. En particular algunos de los compuestos según la invención son más potentes frente al receptor cinasa erbB2 que lo son frente a otras tirosina-cinasas tales como otros receptores tirosina-cinasa erb-B, particularmente tirosina-cinasa EGFR. Por ejemplo un inhibidor selectivo de la cinasa erbB2 según la invención es al menos 5 veces, preferiblemente al menos 10 veces, más preferiblemente al menos 100 veces más potente frente al receptor tirosina-cinasa erbB2 que lo es frente a tirosina-cinasa EGFR, como se determina a partir de los valores relativos de IC₅₀ en ensayos adecuados (por ejemplo comparando el valor IC₅₀ del ensayo de células clon 24 phospho-erbB2 (ensayo d) descrito antes que mide la inhibición de la fosforilación de erbB2 en células) con el valor IC₅₀ del ensayo de fosforilación de las células KB activada por EGFR (ensayo c) descrito antes que mide la inhibición de la fosforilación por EGFR en células) para un compuesto de ensayo dado como se ha descrito antes.

- 50 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se han definido anteriormente en esta memoria, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un cáncer, por ejemplo un cáncer seleccionado de leucemia, mieloma múltiple, linfoma, cáncer del conducto biliar, de huesos, de vejiga, de cerebro/CNS, de mama, colorrectal, cervical, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, de pulmón, de músculo, neuronal, esofágico, de ovarios, pancreático, de membranas pleural/peritoneal, de próstata, renal, de piel, testicular, de tiroides, uterino y vulvar.

5 Un método para tratar un cáncer, por ejemplo un cáncer seleccionado de leucemia, mieloma múltiple, linfoma, cáncer del conducto biliar, de huesos, de vejiga, de cerebro/CNS, de mama, colorrectal, cervical, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, de pulmón, de músculo, neuronal, esofágico, de ovarios, pancreático, de membranas pleural/peritoneal, de próstata, renal, de piel, testicular, de tiroides, uterino y vulvar en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite tal tratamiento, puede comprender administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se han definido anteriormente en esta memoria.

10 Según otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de un cáncer, por ejemplo un cáncer seleccionado de leucemia, mieloma múltiple, linfoma, cáncer del conducto biliar, de huesos, de vejiga, de cerebro/CNS, de mama, colorrectal, cervical, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, de pulmón, de músculo, neuronal, esofágico, de ovarios, pancreático, de membranas pleural/peritoneal, de próstata, renal, de piel, testicular, de tiroides, uterino y vulvar.

15 Como se ha mencionado antes el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad particular variará necesariamente dependiendo, entre otras cosas, del hospedante tratado, de la vía de administración y de la gravedad de la enfermedad a tratar.

20 Los compuestos de la invención se pueden administrar en la forma de un pro-fármaco, con cuya denominación se indica un compuesto que se descompone en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, para liberar un compuesto de la invención. Se puede utilizar un pro-fármaco para alterar las propiedades físicas y/o las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la invención. Se puede formar un pro-fármaco cuando el compuesto de la invención contiene un grupo o sustituyente adecuado al que se puede unir un grupo que modifica las propiedades.

25 Por lo tanto, la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I como se han definido anteriormente en esta memoria, cuando se pueden obtener por síntesis orgánica y cuando se pueden obtener dentro del cuerpo humano o animal por medio de la escisión de un pro-fármaco de los mismos. Por consiguiente, la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I que se producen por medios de síntesis orgánica y también aquellos compuestos que se producen en el cuerpo humano o animal por medio del metabolismo de un compuesto precursor, esto es un compuesto de la fórmula I puede ser un compuesto producido sintéticamente o un compuesto producido metabólicamente.

30 Un pro-fármaco adecuado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I es aquel que basándose en un criterio médico razonable es adecuado para administración al cuerpo humano o animal sin actividades farmacológicas indeseables y sin toxicidad indebida.

Se han descrito diferentes formas de pro-fármacos, por ejemplo en los siguientes documentos:-

- 35 a) *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309 to 396, edited by K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);
 b) *Design of Pro-drugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
 c) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", edited by H. Bundgaard, p. 113 to 191 (1991);
 d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1 to 38 (1992); y
 e) H. Bundgaard, *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988).

40 El tratamiento anti-proliferativo definido aquí antes se puede aplicar como terapia única o puede incluir en adición al compuesto de pirazolopirimidina de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:-

45 (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tal como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostazas nitrogenadas, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxiurea; antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere); y los inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan y camptotecina);

50 (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores por disminución de los receptores de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina),

progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) y los inhibidores de la 5 α -reductasa tal como finasterida;

(iii) agentes que inhiben la invasión de las células cancerosas (por ejemplo los inhibidores de la metaloproteínasa como marimastat y los inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno tipo urocinasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesil-transferasa, inhibidores de la tirosina-cinasa e inhibidores de serina/treonina cinasa, por ejemplo otros inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de tirosina-cinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento de los hepatocitos;

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo anti-factor de crecimiento de células del endotelio vascular bevacizumab [Avastin™], compuestos tales como los descritos en las solicitudes de patentes internacionales WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de integrina $\alpha\text{v}\beta 3$ y angiostatina);

(vi) agentes que causan daño vascular tales como combretastatina A4 y los compuestos descritos en las solicitudes de patentes internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas que se dirigen a los objetivos listados anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) métodos de terapia génica, incluyendo por ejemplo métodos para reemplazar los genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, métodos de GDEPT (terapia de pro-fármaco enzimático dirigido a los genes) tales como aquellos que utilizan citosina-desaminasa, timidina-cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y métodos para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tales como la terapia génica de resistencia a multi-fármacos; y

(ix) métodos de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo métodos *ex-vivo* e *in-vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos, métodos para disminuir la anergia de las células T, métodos que utilizan células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocina, métodos que utilizan líneas de células tumorales transfectadas con citocina y métodos que utilizan anticuerpos anti-idiotípicos.

Dicho tratamiento conjunto se puede alcanzar por medio de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito aquí anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado.

Según este aspecto de la invención se proporciona un producto farmacéutico que comprende un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I como se ha definido anteriormente en esta memoria y un agente antitumoral adicional como se ha definido anteriormente en esta memoria para el tratamiento conjunto del cáncer.

Aunque los compuestos de la fórmula I tienen valor principalmente como agentes terapéuticos para uso en animales de sangre caliente (incluyendo el hombre), son útiles también siempre que sean requeridos para inhibir los efectos de los receptores proteína tirosina cinasa erbB. Por lo tanto, son útiles como patrones farmacológicos para uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

La invención será ilustrada ahora con los siguientes ejemplos no limitantes en los que, a menos que se indique otra cosa:

(i) las temperaturas se dan en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$);

- (ii) las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro; la evaporación del disolvente se llevó a cabo utilizando un evaporador rotatorio a presión reducida (600-4000 Pascales; 4,5-30 mm de Hg) con una temperatura del baño de hasta 80 °C;
- 5 (iii) cromatografía significa cromatografía rápida sobre gel de sílice; la cromatografía en capa fina (TLC) se realizó sobre placas de gel de sílice;
- (iv) en general, el curso de las reacciones fue seguido por TLC y/o LC-MS analítica, y los tiempos de reacción se dan para ilustración solamente;
- (v) los productos finales tuvieron espectros de resonancia magnética nuclear protónica (NMR) y/o datos del espectro de masas satisfactorios;
- 10 (vi) los rendimientos se dan sólo para ilustración y no son necesariamente los que se pueden obtener con un desarrollo cuidadoso del procedimiento; se repitieron las preparaciones cuando se necesitó más material;
- (vii) cuando se dan, los datos de NMR están en la forma de valores delta para los protones importantes de diagnóstico, dados en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, determinados a 500 MHz utilizando dimetilsulfóxido de perdeuterio (DMSO-d₆) como disolvente a menos que se indique otra cosa; se han utilizado las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; br, ancho;
- 15 (viii) los símbolos químicos tienen sus significados habituales; se usan unidades y símbolos SI;
- (ix) las relaciones de disolventes se dan en términos de volumen:volumen (v/v); y
- (x) los espectros de masas se realizaron con una energía electrónica de 70 electrón-voltios en el modo de ionización química (CI) utilizando una sonda de exposición directa; cuando se indica ionización, se efectuó por impacto de electrones (EI), bombardeo de átomos rápidos (FAB) o electropulverización (ESP); se dan los valores para m/z; generalmente, solamente se detallan los iones que indican la masa padre; y a menos que se indique otra cosa, el ion-masa citado es (MH)⁺ que se refiere al ion-masa protonado; la referencia a M⁺ es al ion-masa generado por pérdida de un electrón; y la referencia a M-H⁺ es al ion-masa generado por pérdida de un protón;
- 20 (xi) a menos que se indique otra cosa, los compuestos que contienen un átomo de carbono y/o de azufre asimétricamente sustituido no han sido resueltos;
- (xii) cuando se describe una síntesis como análoga a la descrita en un ejemplo previo, las cantidades usadas son los equivalentes en relación milimolar a los usados en el ejemplo previo;
- (xiii) todas las reacciones en microondas se realizaron en un reactor de microondas EMRYS Optimizer EXP™;
- 30 (xiv) la cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (HPLC) se llevó a cabo en un instrumento Waters utilizando las siguientes condiciones:

Columna:	Hypersil beta-básica, 21 mm x 10 cm, de Termoelectron
Disolvente A:	Agua
Disolvente B:	Acetonitrilo
Elución con 2 g/l de carbonato de amonio	
Caudal:	25 ml / min
Tiempo de recorrido:	10 minutos con 7,5 minutos de gradiente de 20-95 % de B
Detección por electropulverización	
Volumen de inyección	1,0-2,0 ml;

(xv) se han utilizado las siguientes abreviaturas:

- 35 BuLi butil-litio;
 EtOAc acetato de etilo;
 TFA ácido trifluoroacético;
 HATU hexafluoro-fosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
 THF tetrahidrofurano;
 DMF N,N-dimetilformamida;
 40 DMA N,N-dimetilacetamida;

	DCM	diclorometano;
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina;
	DMSO	dimetilsulfóxido;
5	IPA	alcohol isopropílico; y
	Éter	éter dietílico.

Ejemplo 1**2-[[4-((3-cloro-4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]oxi]etanol**

Se calentó en microondas a 150 °C durante 2 minutos, una suspensión de *N*'-[4-ciano-3-(2-hidroxietoxi)-1H-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidofomamida (500 mg, 2,24 mmol) y 3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilina (564 mg, 2,24 mmol) en ácido acético (2,5 ml). Se diluyó la mezcla cruda con éter dietílico y el sólido precipitado se filtró, se lavó con éter y se secó a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (675 mg, 70 %); Espectro NMR: 3,79 (t, 2H), 4,31 (t, 2H), 5,26 (s, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,47 (s, 1H); Espectro de masas: 430 (MH⁺).

La *N*'-[4-ciano-3-(2-hidroxietoxi)-1H-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidofomamida usada como material de partida se preparó como sigue:

Se disolvieron 5-amino-3-(2-hidroxietoxi)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (preparado como se describe en Middleton, W. J., J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 2829 / 3,5 g, 20,8 mmol) y dimetilformamida-dimetilacetal (4,15 ml, 31,3 mmol) en acetonitrilo (30 ml), y se agitó la mezcla a 60 °C durante 1 hora. Se separó entonces el disolvente a vacío y se trituró el residuo en éter dietílico para dar un sólido blanco, que se filtró y se secó a vacío para dar *N*'-[4-ciano-3-(2-hidroxietoxi)-1H-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidofomamida (4,45 g, 96 %); Espectro NMR: 2,95 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,67 (t, 2H), 4,12 (t, 2H) 8,09 (s, 1H); Espectro de masas: 238 (MH⁺).

La 3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilina usada como material de partida se preparó como se describe en el documento WO-A-2003/040108 (página 167, ejemplo de referencia 8.1).

Ejemplo 2**2-[[4-((4-((3-fluorobencil)oxi)-3-metilfenil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]oxi]etanol**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando *N*'-[4-ciano-3-(2-hidroxietoxi)-1H-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidofomamida (2,0 g, 8,96 mmol) y 3-metil-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilina (2,5 g, 10,8 mmol) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2,12 g, 58 %); Espectro NMR: 2,24 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 4,30 (t, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,15 (td, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,85 (t, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,33 (s, 1H); Espectro de masas: 410 (MH⁺).

La 3-metil-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilina usada como material de partida se preparó como sigue:

Se añadió bromuro de 3-fluorobencilo (3,35 ml, 27,3 mmol) a una solución de 2-metil-4-nitrofenol (3,8 g, 24,8 mmol) y carbonato de potasio (6,85, 49,6 mmol) en DMF (35 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua (150 ml) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para dar 1-[(3-fluorobencil)oxi]-2-metil-4-nitrobenceno (6,43 g, 99 %); Espectro NMR (CDCl₃): 2,36 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,05 (td, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,36-7,40 (m, 1H), 8,07-8,09 (m, 2H).

Una mezcla de 1-[(3-fluorobencil)oxi]-2-metil-4-nitrobenceno (3,2 g, 12,2 mmol) y PtO₂ (320 mg) en etanol (250 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno (1,2 bar) hasta que se completó la reacción (estando completa la reacción cuando han reaccionado 3 moles equivalentes de hidrógeno). Se filtró entonces la mezcla sobre celita y se evaporó el disolvente para dar 3-metil-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilina como un aceite amarillo (2,83 g, 100 %); Espectro NMR (CDCl₃): 2,22 (s, 3H), 4,97 (s, 2H), 6,47 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,14-7,18 (m, 2H), 7,30-7,33 (m, 1H).

Ejemplo 3**2-[[4-((4-((3-fluorobencil)oxi)-3-metoxifenil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]oxi]etanol**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando *N*'-[4-ciano-3-(2-hidroxi-etoxi)-1*H*-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidofórmamida (2,0 g, 8,96 mmol) y 3-metoxi-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilina (2,67 g, 10,8 mmol) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2,06 g, 54 %); Espectro NMR: 3,79 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,31 (t, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,45 (q, 1H), 8,22 (s, 1H); Espectro de masas: 426 (MH⁺).

La 3-metoxi-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilina usada como material de partida se preparó utilizando un procedimiento análogo al de la 3-metil-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilina (Ejemplo 2, preparación de materiales de partida) utilizando bromuro de 3-fluorobencilo y 2-metoxi-4-nitrofenol.

El 1-[(3-fluorobencil)oxi]-2-metoxi-4-nitrobenzoceno se obtuvo con 99 % de rendimiento; Espectro NMR (CDCl₃): 3,98 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,88 (d, 1H).

La 3-metoxi-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilina se obtuvo con 98 % de rendimiento; Espectro NMR (CDCl₃): 3,84 (s, 3H), 5,02 (s, 2H), 6,17 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,16-7,19 (m, 2H), 7,28-7,31 (m, 1H).

Ejemplo 4

2-[(4-[(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etanol

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando *N*'-[4-ciano-3-(2-hidroxi-etoxi)-1*H*-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidofórmamida (1,50 g, 6,72 mmol) y 3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilina (1,58 g, 6,72 mmol) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2,40 g, 87 %); Espectro NMR: 3,80 (t, 2H), 4,32 (t, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,55-7,59 (m, 2H), 7,86-7,90 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,48 (br s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 413 (MH⁺).

La 3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilina usada como material de partida se preparó como sigue:

Se disolvió 4-amino-2-clorofenol (2,5 g, 17,4 mmol) en DMF (20 ml) a lo que se añadió benzaldehído (1,95 ml, 19,2 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos. Se añadió carbonato de potasio (9,66 g, 69,9 mmol), seguido por cloruro de picolilo.HCl (3,44 g, 20,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante 24 horas. Se separó la DMF y se disolvió el residuo por adición cuidadosa de HCl 2 N. Después de disolución completa se extrajo ésta con EtOAc (3 x 150 ml). La capa acuosa se basificó por la adición de NaOH 2 N y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (3,97 g, 97 %); Espectro NMR: 4,95 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,46 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,55 (d, 1H).

Ejemplo 5

2-[(4-[(3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etanol

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando *N*'-[4-ciano-3-(2-hidroxi-etoxi)-1*H*-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidofórmamida (200 mg, 0,9 mmol) y 3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilina (231 mg, 1,08 mmol) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (317 mg, 90 %); Espectro NMR: 2,27 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 4,30 (t, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,40 (s+d, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 393 (MH⁺).

La 3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilina usada como material de partida se preparó utilizando un procedimiento análogo al de la 3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilina (Ejemplo 4, preparación de materiales de partida) utilizando 4-amino-2-metilfenol y cloruro de picolilo.HCl.

La 3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilina se obtuvo con 99 % de rendimiento; Espectro NMR (CDCl₃): 2,26 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,48 (dd, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H).

Ejemplo 6

2-[(4-[(3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etanol

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando *N*'-[4-ciano-3-(2-hidroxi-etoxi)-1*H*-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidofórmamida (655 mg, 2,82 mmol) y 3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilina (786 mg, 3,10 mmol) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (625 mg, 55 %); Espectro NMR: 1,20 (t, 3H), 2,66 (q, 2H), 3,79 (d, 2H),

4,30 (td, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,85 (td, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,60 (d, 1H); Espectro de masas: 407 (MH⁺).

La 3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilina usada como material de partida se preparó como sigue:

5 Se mezclaron 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído (5,0 g, 29,9 mmol), carbonato de potasio (4,12 g, 29,9 mmol) y carbonato de cesio (9,74 g, 29,9 mmol) en DMF (30 ml). Se añadió cloruro de picolilo.HCl (5,39 g, 32,9 mmol) y después se calentó la mezcla a 100 °C durante 5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con cloruro de metileno, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó y se evaporó. Por trituración del residuo en éter se obtuvo 5-nitro-2-(piridin-2-ilmetoxi)benzaldehído como un sólido ocre (4,87 g, 63 %); Espectro NMR: 5,54 (s, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 8,47-8,51 (m, 2H), 8,60 (d, 1H), 10,44 (s, 1H); Espectro de masas: 259 (MH⁺).

10 Se disolvió bromuro de metiltrifetilfosfonio (4,97 g, 13,9 mmol) en THF seco (30 ml) y se añadió gota a gota una solución de n-BuLi (1,6 M en hexano, 8,69 ml, 13,9 mmol). Después de 15 minutos, se añadió 5-nitro-2-(piridin-2-ilmetoxi)benzaldehído (3,0 g, 11,6 mmol) disuelto en DMA seca. Después de 1 hora, se sofocó la reacción con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Después de evaporación, se purificó el material crudo sobre gel de sílice (EtOAc al 20 % /éter de petróleo) para dar 2-[(4-nitro-2-vinilfenoxi)metil]piridina (1,11 g, 37 %); Espectro NMR: 5,40 (s, 2H), 5,48 (d, 1H), 6,06 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,60 (d, 1H); Espectro de masas: 257 (MH⁺).

15 Una mezcla de 2-[(4-nitro-2-vinilfenoxi)metil]piridina (1,06 g, 4,16 mmol) y PtO₂ (123 mg) en etanol (100 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno hasta que se completó la reacción (estando completa la reacción cuando han reaccionado 4 moles equivalentes de hidrógeno). Después de filtración sobre celita, se evaporó el disolvente y se purificó el residuo sobre gel de sílice (metanol al 2 % /CH₂Cl₂) para dar 3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilina (787 mg, 83 %); Espectro NMR: 1,12 (t, 3H), 2,53 (q, 2H), 4,56 (br s, 2H), 5,01 (s, 2H), 6,33 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,55 (d, 1H); Espectro de masas: 229 (MH⁺).

Ejemplo 7

25 2-[(4-[(3-metoxi-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]etanol

30 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando *N'*-[4-ciano-3-(2-hidroxietoxi)-1H-pirazol-5-il]-*N,N'*-dimetilimidofórmamida (200 mg, 0,9 mmol) y 3-metoxi-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilina (249 mg, 1,08 mmol) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (262 mg, 72 %); Espectro NMR: 3,80 (s+t, 5H), 4,31 (t, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,35 (s+d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,58 (d, 1H); Espectro de masas: 409 (MH⁺).

La 3-metoxi-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilina usada como material de partida se preparó utilizando un procedimiento análogo al de la 3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilina (Ejemplo 4, preparación de materiales de partida) utilizando 4-amino-2-metoxifenol y cloruro de picolilo.HCl.

35 La 3-metoxi-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilina se obtuvo con 97 % de rendimiento; Espectro NMR (CDCl₃): 3,85 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 6,17 (dd, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 8,56 (d, 1H).

Ejemplo 8

2-[(4-[(3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]etanol

40 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando *N'*-[4-ciano-3-(2-hidroxietoxi)-1H-pirazol-5-il]-*N,N'*-dimetilimidofórmamida (1,50 g, 6,72 mmol) y 3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]anilina (1,44 g, 6,72 mmol) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2,16 g, 82 %); Espectro NMR: 2,20 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,81 (br t, 2H), 4,32 (t, 2H), 5,14 (br s, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,44 (br s, 1H); Espectro de masas: 393 (MH⁺).

La 3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]anilina usada como material de partida se preparó como sigue:

45 Se añadió hidruro de sodio (25,6 g, dispersión al 60 % en aceite, 0,64 mol) en porciones a una solución de 5-hidroxi-2-metilpiridina (70 g, 0,64 mol) en DMA (700 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 40 °C. Al final de la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió lentamente 2-fluoro-5-nitrotolueno (91,3 g, 0,59 mol) en DMA (100 ml). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 3 horas y después se enfrió. Se evaporaron los disolventes a vacío y el residuo se sometió a reparto entre acetato de etilo y agua. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de

evaporación de los disolventes, se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para dar 2-metil-5-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridina como un aceite (141 g, 98 %); Espectro NMR (CDCl₃): 2,43 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 6,74 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,32 (s, 1H).

- 5 Una mezcla de 2-metil-5-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridina (141 g, 0,58 mol) y paladio al 10 % sobre carbón vegetal (13 g) en acetato de etilo (200 ml) y etanol (700 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno (1,2 bar) durante 5 horas. Después de que se completara la reacción (estando completa la reacción cuando han reaccionado 3 moles equivalentes de hidrógeno), se purgó la mezcla con nitrógeno y se separó el catalizador por filtración. Se evaporó el filtrado a sequedad para dar 3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]anilina como un sólido blanco (120,6 g, 98 %); Espectro NMR (CDCl₃): 2,11 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 6,51 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 8,18 (s, 1H); Espectro de masas: MH⁺ 215.

Ejemplo 9

2-[[4-((3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]etanol

- 15 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando N'-[4-ciano-3-(2-hidroxietoxi)-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilimidofornamida (800 mg, 3,58 mmol) y 3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]anilina (925 mg, 3,94 mmol) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (770 mg, 52 %); Espectro NMR: 2,45 (s, 3H), 3,81 (br t, 2H), 4,34 (t, 2H), 5,13 (br s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H) 8,21 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,62 (br s, 1H); Espectro de masas: 413 (MH⁺).

- 20 La 3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]anilina usada como material de partida se preparó utilizando un procedimiento análogo al de la 3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]anilina (Ejemplo 8, preparación de materiales de partida) utilizando 5-hidroxi-2-metilpiridina y 1-fluoro-2-cloro-4-nitrobenzoceno.

La 5-(2-cloro-4-nitrofenoxi)-2-metilpiridina se obtuvo con 93 % de rendimiento; Espectro de masas: MH⁺ 265.

- 25 La 3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]anilina se obtuvo con 100 % de rendimiento; Espectro NMR (CDCl₃): 2,51 (s, 3H), 6,56 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,05 (s, 2H), 8,19 (s, 1H); Espectro de masas: MH⁺ 235. La reacción se llevó a cabo en etanol en presencia de óxido de platino en lugar de paladio sobre carbón vegetal.

Ejemplo 10

2-[[4-((3-fluoro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]etanol

- 30 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando N'-[4-ciano-3-(2-hidroxietoxi)-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilimidofornamida (900 mg, 4,03 mmol) y 3-fluoro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]anilina (967 mg, 4,43 mmol) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (800 mg; 50 %); Espectro NMR: 2,44 (s, 3H), 3,81 (br t, 2H), 4,34 (t, 2H), 5,13 (br s, 1H), 7,24-7,31 (m, 3H), 7,55 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H) 8,24 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,61 (br s, 1H); Espectro de masas: 397 (MH⁺).

- 35 La 3-fluoro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]anilina usada como material de partida se preparó utilizando un procedimiento análogo al de la 3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]anilina (Ejemplo 9, preparación de materiales de partida) utilizando 5-hidroxi-2-metilpiridina y 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno.

La 5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-2-metilpiridina se obtuvo con 96 % de rendimiento; Espectro de masas: MH⁺ 249.

La 3-fluoro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]anilina se obtuvo con 96 % de rendimiento; Espectro NMR: 2,40 (s, 3H), 5,37 (br s, 2H), 6,39 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 8,11 (d, 1H); Espectro de masas: MH⁺ 219.

Ejemplo 11

- 40 **3-[[4-[[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]propan-1-ol**

- 45 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando N'-[4-ciano-3-(3-hidroxipropoxi)-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetilimidofornamida (150 mg, 0,63 mmol) y 3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilina (148 mg, 0,63 mmol) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (140 mg, 52 %); Espectro NMR: 1,94-1,98 (m, 2H), 3,59-3,62 (m, 2H), 4,39 (t, 2H), 4,62 (br s, 1H), 5,29 (s, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,54-7,59 (m, 2H), 7,86-7,91 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,43 (s, 1H); 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 427 (MH⁺).

La *N*'-[4-ciano-3-(3-hidroxiopropoxi)-1*H*-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidoforamida usada como material de partida se preparó como sigue:

5 A una suspensión de dicianoceteno-trimetileno-acetal (preparada como se describe en Middleton, W. J., J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 2788 / 780 mg, 5,2 mmol) en agua (3 ml), se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (252 µl, 5,2 mmol). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se enfrió la solución a 0 °C y el material de partida precipitado restante se separó por filtración. Se evaporó el filtrado, se trituró con EtOAc, se filtró y se secó para dar 5-amino-3-(3-hidroxiopropoxi)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo como un sólido ocre (350 mg, 37 %); Espectro NMR: 1,78-1,83 (m, 2H), 3,51 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 6,33 (br s, 2H), 11,0 (br s, 1H); Espectro de masas: 183 (MH⁺).

10 El 5-amino-3-(3-hidroxiopropoxi)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo (310 mg) se convirtió en *N*'-[4-ciano-3-(3-hidroxiopropoxi)-1*H*-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidoforamida utilizando un procedimiento análogo al de la *N*'-[4-ciano-3-(2-hidroxietoxi)-1*H*-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidoforamida (Ejemplo 1, preparación de materiales de partida).

15 La *N*'-[4-ciano-3-(3-hidroxiopropoxi)-1*H*-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidoforamida se obtuvo como un sólido blanco (300 mg, 74 %); Espectro NMR: 1,80-1,85 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,51 (t, 2H), 4,18 (t, 2H) 8,09 (s, 1H); Espectro de masas: 238 (MH⁺).

Ejemplo 12

3-(2-cloroetoxi)-*N*-[3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

20 Se disolvió el 2-[[4-((3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etanol (preparado como se describe en el Ejemplo 1/550 mg, 1,28 mmol) en cloruro de tionilo (4 ml). Se añadió DMF (20 µl) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 2 horas en atmósfera seca. Después de evaporación del disolvente a presión reducida, se trituró el residuo sólido en éter, se filtró y se secó a vacío para dar el compuesto del título como una sal hidrocioruro (551 mg, 89 %); Espectro NMR: 4,03 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 5,28 (s, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,29-7,34 (m, 3H), 7,45-7,53 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,25 (br s, 1H).

Ejemplo 13

25 3-(2-cloroetoxi)-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

30 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 utilizando 2-[[4-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etanol (preparado como se describe en el Ejemplo 4/1,54 g, 3,73 mmol) para dar el compuesto del título como una sal hidrocioruro (1,7 g, 98 % de rendimiento); Espectro NMR: 4,04 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,54-7,60 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,13 (t, 1H), 8,33 (br s, 1H), 8,72 (d, 1H); Espectro de masas: 431 (MH⁺).

Ejemplo 14

3-(2-cloroetoxi)-*N*-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

35 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 utilizando 2-[[4-((3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etanol (preparado como se describe en el Ejemplo 5 / 3,70 g, 9,42 mmol) para dar el compuesto del título como una sal hidrocioruro (3,85 g, 91 % de rendimiento); Espectro NMR: 2,24 (s, 3H), 4,07 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,45 (s+d, 2H); 7,54(d, 1H); 7,84(t, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,25(s, 1H); 8,58(d, 1H); Espectro de masas: 411 (MH⁺).

Ejemplo 15

3-(2-cloroetoxi)-*N*-[3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

40 Se disolvió el 2-[[4-((3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etanol (preparado como se describe en el Ejemplo 8/1,7 g, 4,33 mmol) en cloruro de tionilo (10 ml) y se añadió DMF (100 µL). Se mantuvo la mezcla a reflujo durante 2 horas y después se separaron los materiales volátiles a presión reducida. Se trituró el residuo con una solución saturada de bicarbonato de sodio y el sólido se filtró y se lavó con éter para dar el compuesto del título (1,5 g, 84 %); Espectro NMR: 2,20 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 4,09 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,34 (br s, 1H); Espectro de masas: 411 (MH⁺).

45

Ejemplo 16**3-(2-cloroetoxi)-N-(3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

5 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 15 utilizando 2-[[4-((3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]etanol (preparado como se describe en el Ejemplo 9 / 770 mg, 1,87 mmol) para dar el compuesto del título (709 mg, 88 %); Espectro NMR: 2,45 (s, 3H), 4,09 (t, 2H), 4,61 (t, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,26 (br s, 2H), 7,72 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,59 (br s, 1H); Espectro de masas: 431 (MH⁺).

Ejemplo 17**3-(3-cloropropoxi)-N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

10 El procedimiento descrito en el Ejemplo 12 utilizando 3-[(4-[[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]propan-1-ol (preparado como se describe en el Ejemplo 11 / 140 mg, 0,33 mmol) para dar el compuesto del título como una sal hidrocioruro (157 mg, 99 %); Espectro NMR: 2,22-2,26 (m, 2H), 3,87 (t, 2H), 4,43 (t, 2H), 5,38 (s, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,50-7,53 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,04 (t, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,68 (d, 1H); Espectro de masas: 445 (MH⁺).

Ejemplo 18**15 metanosulfonato de 2-[(4-[[3-metoxi-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]etilo**

20 Se disolvió 2-[(4-[[3-metoxi-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]etanol (preparado como se describe en el Ejemplo 7 / 500 mg, 1,22 mmol) en piridina seca (12 ml) y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (142 µl, 1,84 mmol) bajo argón. Se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente y después se sometió a reparto entre agua y cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a vacío. Se trituró el residuo con éter, se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido ocre (462 mg, 78 %); Espectro NMR: 3,28 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,58 (d, 2H), 4,69 (d, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,85 (td, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,58 (d, 1H).

Ejemplo 19**metanosulfonato de 2-[(4-[[3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]etilo**

25 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 18 utilizando 2-[(4-[[3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]etanol (preparado como se describe en el Ejemplo 6 / 625 mg, 1,54 mmol) para dar el compuesto del título (549 mg, 74 %); Espectro NMR: 1,20 (t, 3H), 2,64 (q, 2H), 3,27 (s, 3H), 4,57 (t, 2H), 4,68 (t, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,35 (td, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,85 (td, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 485 (MH⁺).

30 Ejemplo 20**metanosulfonato de 2-[(4-[[3-fluoro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]etilo**

35 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 18 utilizando 2-[(4-[[3-fluoro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]etanol (preparado como se describe en el Ejemplo 10 / 780 mg, 1,97 mmol) para dar el compuesto del título (700 mg, 75 %); Espectro NMR: 2,45 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 4,61 (t, 2H), 4,70 (t, 2H), 7,23-7,32 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,43 (s, 1H); Espectro de masas: 474 (MH⁺).

Ejemplo 21**metanosulfonato de 2-[(4-[[3-fluorobencil)oxi]-3-metilfenil]amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]etilo**

40 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 18 utilizando 2-[(4-[[3-fluorobencil)oxi]-3-metilfenil]amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]etanol (preparado como se describe en el Ejemplo 2 / 500 mg, 1,22 mmol) para dar el compuesto del título (485 mg, 82 %); Espectro NMR: 3,27 (s, 3H), 4,57 (dd, 2H), 4,68 (dd, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,16 (td, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,46 (m, 3H), 8,12 (s, 1H), 8,26 (s, 1H); Espectro de masas: 488 (MH⁺).

Ejemplo 22**metanosulfonato de 2-[[4-({4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metoxifenil)amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]oxi]etilo**

- 5 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 18 utilizando 2-[[4-({4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metoxifenil)amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]oxi]etanol (preparado como se describe en el Ejemplo 3/500 mg, 1,18 mmol) para dar el compuesto del título (421 mg, 71 %); Espectro NMR: 3,28 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,57 (dd, 2H), 4,69 (dd, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,44 (q, 1H), 8,29 (s, 1H); Espectro de masas: 504 (MH⁺).

Ejemplo 23**N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-(2-pirrolidin-1-iletotoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

- 10 Se mezclaron 3-(2-cloroetoxi)-N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (preparada como se describe en el Ejemplo 13 / 200 mg, 0,43 mmol), pirrolidina (178 µL, 2,14 mmol) y yoduro de potasio (0,43 mmol) en DMA (2 ml). Se calentó la mezcla a 140 °C durante 3 minutos en un reactor de microondas. Se filtró entonces la mezcla cruda y se purificó por HPLC preparativa (columna beta-básica, Hypersil 5 µm, 21 x 100 mm)
- 15 eluyendo con una mezcla de agua y acetonitrilo que contenía 2 g/l de carbonato de amonio (gradiente). Después de evaporación de los disolventes, el sólido restante se trituró con éter, se filtró y se secó para dar el compuesto del título (101 mg, 51 %); Espectro NMR: 1,66 (br s, 4H), 2,54 (br s, 4H), 2,88 (t, 2H), 4,42 (t, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,86-7,90 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,60 (br s, 2H); Espectro de masas: 466 (MH⁺).

Ejemplo 24**N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-[2-(metilamino)etoxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

- 20 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina y metilamina (40 % en agua) para dar el compuesto del título con 10 % de rendimiento; Espectro NMR: 2,63 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,24 (br s, 1H), 8,58 (d, 1H); Espectro de masas: 426 (MH⁺).

Ejemplo 25

- 25 **4-{2-[[4-({3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]oxi]etil}piperazin-2-ona**

- Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina y piperazinona para dar el compuesto del título con 28 % de rendimiento; Espectro NMR: 2,70 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 3,09 (s, 2H), 3,14-3,17 (m, 2H), 4,45 (t, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,73 (br s, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,48 (br s, 1H), 8,59 (s, 1H); Espectro de masas: 495 (MH⁺).
- 30

Ejemplo 26**N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-(2-morfolin-4-iletotoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

- 35 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina y morfolina para dar el compuesto del título con 40 % de rendimiento; Espectro NMR: 2,50 (oculto por DMSO, 4H), 2,80 (t, 2H), 3,55 (br s, 4H), 4,44 (t, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,86-7,92 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 482 (MH⁺).

Ejemplo 27**2-[[2-[[4-({3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]oxi]etil](metil)amino]etanol**

- 40 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina y N-metiletanolamina para dar el compuesto del título con 44 % de rendimiento; Espectro NMR: 2,30 (s, 3H), 2,52-2,55 (m, 2H), 2,88 (t, 2H), 3,47-3,50 (m, 2H), 4,39 (t, 2H), 5,28 (s, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,87 (t, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 470 (MH⁺).

Ejemplo 28***N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y *N*-metilpiperazina para dar el compuesto del título con 30 % de rendimiento; Espectro NMR: 2,10 (s, 3H), 2,27 (br s, 4H), 2,50 (oculto por DMSO, 4H), 2,78 (t, 2H), 4,41 (t, 2H), 5,28 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,86-7,91 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 495 (MH⁺).

Ejemplo 29**10 ((2*R*)-1-{2-[(4-[[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etil}pirrolidin-2-il)metanol**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y (*R*)-2-pirrolidinmetanol para dar el compuesto del título con 37 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,49-1,53 (m, 1H), 1,60-1,66 (m, 2H), 1,77-1,82 (m, 1H), 2,33-2,36 (m, 1H), 2,58 (br s, 1H), 2,77-2,79 (m, 1H), 3,13-3,15 (m, 1H), 3,26-3,29 (m, 2H), 3,37-3,41 (m, 1H), 4,39 (t, 2H), 4,44 (br s, 1H), 5,28 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 496 (MH⁺).

Ejemplo 30**25 ((2*S*)-1-{2-[(4-[[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etil}pirrolidin-2-il)metanol**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y (*S*)-2-pirrolidinmetanol para dar el compuesto del título con 41 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,49-1,53 (m, 1H), 1,60-1,66 (m, 2H), 1,77-1,82 (m, 1H), 2,33-2,36 (m, 1H), 2,58 (br s, 1H), 2,77-2,79 (m, 1H), 3,13-3,15 (m, 1H), 3,26-3,29 (m, 2H), 3,37-3,41 (m, 1H), 4,39 (t, 2H), 4,44 (br s, 1H), 5,28 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 496 (MH⁺).

Ejemplo 31**1-{2-[(4-[[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etil}piperidin-4-ol**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y 4-hidroxipiperidina para dar el compuesto del título con 25 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,34-1,37 (m, 2H), 1,66-1,69 (m, 2H), 2,15 (t, 2H), 2,76-2,80 (m, 4H), 4,40 (t, 2H), 5,28 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,54-7,58 (m, 2H), 7,87-7,91 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,47 (br s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 496 (MH⁺).

Ejemplo 32**2,2'-({2-[(4-[[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etil}imino)dietanol**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y dietanolamina para dar el compuesto del título con 18 % de rendimiento; Espectro NMR: 2,66 (t, 4H), 2,98 (t, 2H), 3,44-3,48 (m, 4H), 4,35 (t, 2H), 4,43 (t, 2H), 5,28 (s, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,57-7,60 (m, 2H), 7,87 (t, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 500 (MH⁺).

40 Ejemplo 33**3-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y *N*-acetilpiperazina para dar el compuesto del título con 46 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,96 (s, 3H), 2,44 (t, 2H), 2,50 (oculto por DMSO, 2H), 2,83 (t, 2H), 3,37-3,41 (m, 4H), 4,43 (t, 2H),

5,28 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,86-7,91 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 523 (MH⁺).

Ejemplo 34

(3S)-1-{2-[(4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]etil}pirrolidin-3-ol

5 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y (S)-3-pirrolidinol para dar el compuesto del título con 17 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,50-1,54 (m, 1H), 1,91-1,96 (m, 1H), 2,40 (dd, 1H), 2,55 (dd, 1H), 2,66 (dd, 1H), 2,80-2,89 (m, 3 H), 4,16 (br s, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,69 (br s, 1H), 5,28 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,87 (t, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 482 (MH⁺).

10 Ejemplo 35

(3R)-1-{2-[(4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]etil}pirrolidin-3-ol

15 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y (R)-3-pirrolidinol para dar el compuesto del título con 17 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,50-1,54 (m, 1H), 1,91-1,96 (m, 1H), 2,40 (dd, 1H), 2,55 (dd, 1H), 2,66 (dd, 1H), 2,80-2,89 (m, 3 H), 4,16 (br s, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,69 (br s, 1H), 5,28 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,87 (t, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 482 (MH⁺).

Ejemplo 36

2-{2-[(4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]etil}amino}etanol

20 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y etanolamina para dar el compuesto del título con 28 % de rendimiento; Espectro NMR: 2,68 (t, 2H), 2,98-3,00 (m, 2H), 3,46-3,49 (m, 2H), 4,36 (t, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,54-7,58 (m, 2H), 7,86-7,93 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,65 (br s, 1H); Espectro de masas: 456 (MH⁺).

Ejemplo 37

***N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

25 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y *N*-etilpiperazina para dar el compuesto del título con 45 % de rendimiento; Espectro NMR: 0,95 (t, 3H), 2,25 (q, 2H), 2,32 (br s, 4H), 2,50 (oculto por DMSO, 4H), 2,78 (t, 2H), 4,41 (t, 2H), 5,28 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,86-7,91 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,48 (br s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 509 (MH⁺).

30 Ejemplo 38

***N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

35 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y *N*-isopropilpiperazina para dar el compuesto del título con 35 % de rendimiento; Espectro NMR: 0,91 (d, 6H), 2,38 (br s, 4H), 2,50 (oculto por DMSO, 4H), 2,51-2,56 (m, 1H), 2,76 (t, 2H), 4,41 (t, 2H), 5,28 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,86-7,91 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,47 (br s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 523 (MH⁺).

Ejemplo 39

***N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-(2-piperazin-1-iletexi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

40 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y piperazina para dar el compuesto del título con 42 % de rendimiento; Espectro NMR: 2,40 (br s, 4H), 2,64-2,65 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 4,41 (t, 2H), 5,28 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,86-7,91 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,51 (br s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 481 (MH⁺).

Ejemplo 40***N*-{3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-3-(2-pirrolidin-1-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

5 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-{3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (preparado como se describe en el Ejemplo 15) y pirrolidina para dar el compuesto del título con 47 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,67 (br s, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,56 (br s, 4H), 2,89 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,60-7,64 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,31 (s, 1H); Espectro de masas: 446 (MH⁺).

Ejemplo 41**4-(2-{[4-({3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi}etil)piperazin-2-ona**

10 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-{3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y piperazinona para dar el compuesto del título con 25 % de rendimiento; Espectro NMR: 2,19 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,71 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,12 (s, 2H), 3,14 (br s, 1H), 4,47 (t, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,63 (br s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,74 (br s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,31 (s, 1H); Espectro de masas: 475 (MH⁺).

15 Ejemplo 42***N*-{3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-3-(2-morfolin-4-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

20 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-{3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y morfolina para dar el compuesto del título con 9 % de rendimiento; Espectro NMR: 2,19 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,50 (oculto por DMSO, 4H), 2,81 (t, 2H), 3,55 (br s, 4H), 4,45 (t, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,32 (s, 1H); Espectro de masas: 462 (MH⁺).

Ejemplo 43***N*-{3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

25 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-{3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y *N*-metilpiperazina para dar el compuesto del título con 30 % de rendimiento; Espectro NMR: 2,10 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,30 (br s, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,50 (oculto por DMSO, 4H), 2,79 (t, 2H), 4,43 (t, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,17-7,24 (m, 2H), 7,61-7,64 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,34 (s, 1H); Espectro de masas: 475 (MH⁺).

Ejemplo 44**30 [(2*R*)-1-(2-{[4-({3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi}etil)pirrolidin-2-il]metanol**

35 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-{3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y (*R*)-2-pirrolidinmetanol para dar el compuesto del título con 13 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,50-1,54 (m, 1H), 1,61-1,67 (m, 2H), 1,77-1,82 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,32-2,36 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,77-2,80 (m, 1H), 3,15 (br t, 1H), 3,25-3,29 (m, 2H), 3,37-3,42 (m, 1H), 4,40 (t, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,63-7,66 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,31 (s, 1H); Espectro de masas: 476 (MH⁺).

Ejemplo 45**40 [(2*S*)-1-(2-{[4-({3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi}etil)pirrolidin-2-il] metanol**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-{3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y (*S*)-2-pirrolidinmetanol para dar el compuesto del título con 7 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,50-1,54 (m, 1H), 1,61-1,67 (m, 2H), 1,77-1,82 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,32-2,36 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,77-2,80 (m, 1H), 3,15 (br t, 1H), 3,25-3,29 (m, 2H), 3,37-3,42 (m, 1H), 4,40 (t, 2H),

6,95 (d, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,63-7,66 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,31 (s, 1H); Espectro de masas: 476 (MH⁺).

Ejemplo 46

1-(2-[[4-((3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]oxi]etil)piperidin-4-ol

- 5 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-N-{3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina y 4-hidroxipiperidina para dar el compuesto del título con 25 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,35-1,39 (m, 2H), 1,67-1,69 (m, 2H), 2,15-2,19 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,77-2,82 (m, 4H), 3,39-3,42 (m, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,53 (br s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,60-7,63 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,33 (s, 1H); Espectro de masas: 476 (MH⁺).

10 Ejemplo 47

3-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-N-{3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 15 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-N-{3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina y N-acetilpiperazina para dar el compuesto del título con 36 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,96 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,46 (t, 2H), 2,50 (oculto por DMSO, 2H), 2,86 (t, 2H), 3,36-3,42 (m, 4H), 4,46 (t, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,17-7,25 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,34 (s, 1H); Espectro de masas: 503 (MH⁺).

Ejemplo 48

(3S)-1-(2-[[4-((3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]oxi]etil)pirrolidin-3-ol

- 20 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-N-{3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina y (S)-3-pirrolidinol para dar el compuesto del título con 15 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,50-1,55 (m, 1H), 1,91-1,96 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,41-2,44 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,55 (dd, 1H), 2,68 (dd, 1H), 2,82-2,90 (m, 3H), 4,17 (br s, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,70 (br s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,17-7,25 (m, 2H), 7,62-7,65 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,34 (s, 1H); Espectro de masas: 462 (MH⁺).

25 Ejemplo 49

(3R)-1-(2-[[4-((3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]oxi]etil)pirrolidin-3-ol

- 30 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-N-{3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina y (R)-3-pirrolidinol para dar el compuesto del título con 15 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,50-1,55 (m, 1H), 1,91-1,96 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,41-2,44 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,55 (dd, 1H), 2,68 (dd, 1H), 2,82-2,90 (m, 3H), 4,17 (br s, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,70 (br s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,17-7,25 (m, 2H), 7,62-7,65 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,34 (s, 1H); Espectro de masas: 462 (MH⁺).

Ejemplo 50

N-{3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-3-(2-morfolin-4-iletexi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 35 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-N-{3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (preparada como se describe en el Ejemplo 16) y morfolina para dar el compuesto del título con 17 % de rendimiento; Espectro NMR: 2,45 (s, 3H), 2,50 (oculto por DMSO, 4H), 2,82 (t, 2H), 3,55-3,56 (m, 4H), 4,46 (t, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,71 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,60 (br s, 1H); Espectro de masas: 482 (MH⁺).

40 Ejemplo 51

N-{3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-3-(2-pirrolidin-1-iletexi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-{3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y pirrolidina para dar el compuesto del título con 17 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,66-1,68 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,51-2,56 (m, 4H), 2,90 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,27 (br s, 2H), 7,71 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,68 (br s, 1H); Espectro de masas: 466 (MH⁺).

5 Ejemplo 52

***N*-{3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-{3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y *N*-metilpiperazina para dar el compuesto del título con 42 % de rendimiento; Espectro NMR: 2,11 (s, 3H), 2,28 (br s, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,50 (oculto por DMSO, 4H), 2,80 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,26 (br s, 2H), 7,72 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,59 (br s, 1H); Espectro de masas: 495 (MH⁺).

Ejemplo 53

1-(2-[[4-({3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil)piperidin-4-ol

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-{3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y 4-hidroxipiperidina para dar el compuesto del título con 36 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,32-1,38 (m, 2H), 1,67-1,69 (m, 2H), 2,16 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,79 (m, 4H), 3,40-3,44 (m, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,52 (br s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,26 (br s, 2H), 7,71 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,61 (br s, 1H); Espectro de masas: 496 (MH⁺).

Ejemplo 54

3-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-*N*-{3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-{3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y *N*-acetilpiperazina para dar el compuesto del título con 32 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,96 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,46-2,53 (m, parcialmente oculto por DMSO, 8H), 2,86 (t, 2H), 4,47 (t, 2H), 6,05 (br s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,26 (br s, 2H), 7,71 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,36 (s, 1H); Espectro de masas: 523 (MH⁺).

Ejemplo 55

[(2*R*)-1-(2-[[4-({3-fluoro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil)pirrolidin-2-il]metanol

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 (excepto que no se utilizó yoduro de potasio) utilizando metanosulfonato de 2-[[4-({3-fluoro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etilo (preparado como se describe en el Ejemplo 20) y (2*R*)-2-pirrolidinmetanol para dar el compuesto del título con 30 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,51 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 2,33 (q, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,57 (m, 1H); 2,78 (dt, 1H), 3,14 (t, 1H), 3,28 (oculto por DMSO, 2H), 4,41 (t, 2H), 4,47 (br s, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,85 (td, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,59 (br s, 1H); Espectro de masas: 480 (MH⁺).

35 Ejemplo 56

***N*-{3-fluoro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-3-(2-pirrolidin-1-iletexi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 (excepto que no se utilizó yoduro de potasio) utilizando metanosulfonato de 2-[[4-({3-fluoro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etilo y pirrolidina para dar el compuesto del título con 54 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,67 (s, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,54 (oculto por DMSO, 4H), 2,89 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,53 (dd, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,70 (br s, 1H); Espectro de masas: 450 (MH⁺).

Ejemplo 57

***N*-{3-fluoro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 (excepto que no se utilizó yoduro de potasio) utilizando metanosulfonato de 2-[[4-({3-fluoro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]oxi]etilo y N-metilpiperazina para dar el compuesto del título con 54 % de rendimiento; Espectro NMR: 2,11 (s, 3H), 2,44 (s, 8H), 2,08 (t, 2H), 3,31 (oculto por agua, 3H), 4,46 (t, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,55 (dd, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,60 (br s, 1H); Espectro de masas: 479 (MH⁺).

Ejemplo 58

1-(2-[[4-({3-fluoro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]oxi]etil)piperidin-4-ol

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 (excepto que no se utilizó yoduro de potasio) utilizando metanosulfonato de 2-[[4-({3-fluoro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]oxi]etilo y 4-hidroxipiperidina para dar el compuesto del título con 39 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,37 (m, 1H), 1,67 (d, 1H), 2,16 (t, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,78 (t, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,54 (d, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,56 (dd, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,66 (br s, 1H); Espectro de masas: 480 (MH⁺).

Ejemplo 59

N-{3-fluoro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-3-(2-morfolin-4-iletoksi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 (excepto que no se utilizó yoduro de potasio) utilizando metanosulfonato de 2-[[4-({3-fluoro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]oxi]etilo y morfolina para dar el compuesto del título con 46 % de rendimiento; Espectro NMR: 2,45 (s, 3H), 2,51 (oculto por DMSO, 4H), 2,84 (t, 2H), 3,57 (s, 4H), 4,46 (t, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,56 (dd, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,62 (br s, 1H); Espectro de masas: 466 (MH⁺).

Ejemplo 60

N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3-[2-(metilamino)etoxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

Se añadió metilamina en agua (solución al 40 %, 2 ml) a una suspensión de 3-(2-cloroetoxi)-N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (preparada como se describe en el Ejemplo 12/0,4 g, 0,89 mmol) en etanol (4 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 120 °C durante 5 minutos en un reactor de microondas. Se concentró a vacío la solución resultante y se purificó el residuo por cromatografía utilizando DCM a DCM - metanol al 10 % / amoníaco 7 N como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido blanco (57 mg, 14 %); Espectro de masas: 443,3 (MH⁺ / tiempo de retención 1,5 minutos).

Ejemplo 61

N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3-(2-pirrolidin-1-iletboxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

Se añadió pirrolidina (0,5 ml) a una suspensión de 3-(2-cloroetoxi)-N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (preparada como se describe en el Ejemplo 12/0,2 g, 0,44 mmol) en etanol (2 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 120 °C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Se concentró a vacío la solución resultante y se purificó el residuo por cromatografía utilizando DCM a DCM - metanol al 10% / amoníaco 7 N como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido beige (67 mg, 31 %); Espectro de masas: 483,3 (MH⁺ / tiempo de retención 1,56 minutos).

Ejemplo 62

N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (preparada como se describe en el Ejemplo 12) y N-metilpiperazina para dar el compuesto del título con 16 % de rendimiento; Espectro NMR: 2,10 (s, 3H), 2,28 (br s, 4H), 2,50 (oculto por DMSO, 4H), 2,77 (t, 2H), 4,41 (t, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,89-7,91 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,53 (br s, 1H); Espectro de masas: 512 (MH⁺).

Ejemplo 63

1-(2-[[4-((3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]oxi]etil)piperidin-4-ol

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-[3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y 4-hidroxipiperidina para dar el compuesto del título con 39 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,32-1,39 (m, 2H), 1,66-1,69 (m, 2H), 2,15 (t, 2H), 2,75-2,80 (m, 4H), 3,40-3,44 (m, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,53 (br s, 1H), 5,25 (s, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,50 (br s, 1H); Espectro de masas: 513 (MH⁺).

Ejemplo 64***N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(3-cloropropoxi)-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (preparada como se describe en el Ejemplo 17) y pirrolidina para dar el compuesto del título con 39 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,66 (br s, 4H), 1,95-2,01 (m, 2H), 2,42 (br s, 4H), 2,53 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,35-7,38 (t, 1H), 7,54-7,58 (m, 2H), 7,86-7,89 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 480 (MH⁺).

Ejemplo 65***N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(3-cloropropoxi)-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y morfolina para dar el compuesto del título con 30 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,95-2,01 (m, 2H), 2,36 (br s, 4H), 2,44 (t, 2H), 3,55 (br s, 4H), 4,35 (t, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,54-7,58 (m, 2H), 7,87-7,89 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 496 (MH⁺).

Ejemplo 66**1-(3-[[4-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]propil)piperidin-4-ol**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(3-cloropropoxi)-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y 4-hidroxipiperidina para dar el compuesto del título con 16 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,32-1,39 (m, 2H), 1,67-1,70 (m, 2H), 1,93-2,00 (m, 4H), 2,40 (t, 2H), 2,70-2,72 (m, 2H), 4,33 (t, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,54-7,58 (m, 2H), 7,87-7,89 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,43 (br s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 510 (MH⁺).

Ejemplo 67**3-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(3-cloropropoxi)-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y *N*-acetilpiperazina para dar el compuesto del título con 14 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,97 (s, 3H), 1,97-2,01 (m, 2H), 2,31 (t, 2H), 2,38 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 3,33-3,40 (m, 4H), 4,35 (t, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,54-7,58 (m, 2H), 7,86-7,90 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,45 (br s, 1H), 8,60 (d, 1H); Espectro de masas: 537 (MH⁺).

Ejemplo 68***N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(3-cloropropoxi)-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y *N*-metilpiperazina para dar el compuesto del título con 22 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,95-1,99 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,20-2,50 (m, parcialmente oculto por DMSO, 8H), 4,33 (t, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,54-7,58 (m, 2H), 7,86-7,89 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,44 (br s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 509 (MH⁺).

Ejemplo 69

((2R)-1-{3-[(4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]propil}pirrolidin-2-il)metanol

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(3-cloropropoxi)-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y (R)-2-pirrolidinmetanol para dar el compuesto del título con 14 % de rendimiento; Espectro NMR (DMSO + TFA): 1,77-1,81 (m, 1H), 1,89-1,93 (m, 1H), 1,99-2,04 (m, 1H), 2,09-2,14 (m, 1H), 2,25 (br s, 2H), 3,14-3,19 (m, 1H), 3,26 (br s, 1H), 3,58-3,65 (m, 4H), 3,76-3,79 (m, 1H), 4,48 (br s, 2H), 5,62 (s, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,98 (t, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,55 (t, 1H), 8,98 (d, 1H); Espectro de masas: 510 (MH⁺).

Ejemplo 70***N*-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (preparada como se describe en el Ejemplo 14) y pirrolidina para dar el compuesto del título con 40 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,66 (s, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,54 (s, 4H), 2,86 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,44 (s+d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 446 (MH⁺).

Ejemplo 71**3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-*N*-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y *N*-metilpiperazina para dar el compuesto del título con 28 % de rendimiento; Espectro NMR: 2,11 (s, 3H), 2,24 (s, 7H), 2,51 (oculto por DMSO, 4H), 2,77 (t, 2H), 4,41 (t, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,44 (s+d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 475 (MH⁺).

Ejemplo 72**1-{2-[(4-{[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etil}piperidin-4-ol**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y 4-hidroxipiperidina para dar el compuesto del título con 39 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,36 (d, 2H), 1,69 (d, 2H), 2,18 (t, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,78 (m, 4H), 4,39 (t, 2H), 4,54 (d, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 476 (MH⁺).

Ejemplo 73***N*-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina y morfolina para dar el compuesto del título con 41 % de rendimiento; Espectro NMR: 2,26 (s, 3H), 2,51 (oculto por DMSO, 4H), 2,79 (t, 2H), 3,55 (t, 4H), 4,43 (t, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 462 (MH⁺).

Ejemplo 74***N*-[3-metoxi-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 utilizando metanosulfonato de 2-[(4-{[3-metoxi-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etilo (preparado como se describe en el Ejemplo 18) y pirrolidina para dar el compuesto del título con 61 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,65 (s, 4H), 2,54 (s, 4H), 2,87 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,42 (t, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,36 (t+d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,85 (td, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,58 (d, 1H); Espectro de masas: 462 (MH⁺).

Ejemplo 75

N-[3-metoxi-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 utilizando metanosulfonato de 2-[(4-[[3-metoxi-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]etil y N-metilpiperazina para dar el compuesto del título con 59 % de rendimiento; Espectro NMR: 2,10 (s, 3H), 2,52 (oculto por DMSO, 8H), 2,78 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,42 (t, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,36 (t+d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,84 (td, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,58 (d, 1H); Espectro de masas: 491 (MH⁺).

Ejemplo 76**1-(2-[(4-[[3-metoxi-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]etil)piperidin-4-ol**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 utilizando metanosulfonato de 2-[(4-[[3-metoxi-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]etil y 4-hidroxipiperidina para dar el compuesto del título con 54 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,36 (d, 2H), 1,69 (d, 2H), 2,18 (t, 2H), 2,78 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 4,41 (t, 2H), 4,53 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,85 (td, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,58 (d, 1H); Espectro de masas: 492 (MH⁺).

Ejemplo 77**15 ((2R)-1-(2-[(4-[[3-metoxi-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]etil)pirrolidin-2-il)metanol**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 utilizando metanosulfonato de 2-[(4-[[3-metoxi-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]etil y (R)-2-pirrolidinmetanol para dar el compuesto del título con 47 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,50 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 2,33 (q, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,79 (dt, 1H), 3,15 (td, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,40 (t, 2H), 4,43 (t, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,85 (td, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,58 (d, 1H); Espectro de masas: 492 (MH⁺).

Ejemplo 78**N-[4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metoxifenil]-3-(2-pirrolidin-1-iletexi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 utilizando metanosulfonato de 2-[[4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metoxifenil]amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]etil (preparado como se describe en el Ejemplo 22) y pirrolidina para dar el compuesto del título con 30 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,66 (s, 4H), 2,55 (s, 4H), 2,88 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,42 (t, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,45 (q, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,52 (s, 1H); Espectro de masas: 479 (MH⁺).

30 Ejemplo 79**N-[4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metoxifenil]-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 utilizando metanosulfonato de 2-[[4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metoxifenil]amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]etil y N-metilpiperazina para dar el compuesto del título con 44 % de rendimiento; Espectro NMR: 2,10 (s, 3H), 2,50 (s, 4H), 2,78 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,42 (t, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,44 (q, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,44 (s, 1H); Espectro de masas: 508 (MH⁺).

Ejemplo 80**1-(2-[[4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metoxifenil]amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]etil)piperidin-4-ol**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 utilizando metanosulfonato de 2-[[4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metoxifenil]amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]etil y 4-hidroxipiperidina para dar el compuesto del título con 46 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,36 (d, 2H), 1,69 (d, 2H), 2,18 (t, 2H), 2,78 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,42 (t, 2H), 4,55 (d, 1H), 5,11 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,44 (q, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,45 (s, 1H); Espectro de masas: 509 (MH⁺).

Ejemplo 81

[(2R)-1-(2-([4-((3-fluorobencil)oxi)-3-metoxifenil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]oxi)etil]pirrolidin-2-il]metanol

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 utilizando metanosulfonato de 2-([4-((3-fluorobencil)oxi)-3-metoxifenil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]oxi)etilo y (R)-2-pirrolidinmetanol para dar el compuesto del título con 37 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,50 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 2,32 (q, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,78 (dt, 1H), 3,15 (t, 1H), 3,27 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,37 (oculto por agua, 2H), 4,40 (t, 1H), 4,46 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,16 (t, 2H), 7,28 (td, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,44 (q, 1H), 8,27 (d, 2H), 8,29 (s, 1H); Espectro de masas: 509 (MH⁺).

Ejemplo 82**N-{4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metilfenil}-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 utilizando metanosulfonato de 2-([4-((3-fluorobencil)oxi)-3-metilfenil]amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]oxi)etilo (preparado como se describe en el Ejemplo 21) y N-metilpiperazina para dar el compuesto del título con 23 % de rendimiento; Espectro NMR: 2,09 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,50 (s, 4H), 2,77 (t, 2H), 4,42 (t, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,16 (td, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 8,16 (s, 1H), 8,24 (s, 1H); Espectro de masas: 492 (MH⁺).

Ejemplo 83**1-(2-([4-((3-fluorobencil)oxi)-3-metilfenil]amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]oxi)etil)piperidin-4-ol**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 utilizando metanosulfonato de 2-([4-((3-fluorobencil)oxi)-3-metilfenil]amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]oxi)etilo y 4-hidroxipiperazina para dar el compuesto del título con 15 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,36 (d, 2H), 1,67 (d, 2H), 2,16 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,78 (m, 4H), 4,39 (t, 2H), 4,54 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,16 (td, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,42 (m, 3H), 8,16 (s, 1H), 8,24 (s, 1H); Espectro de masas: 493 (MH⁺).

Ejemplo 84**[(2R)-1-(2-([4-((3-fluorobencil)oxi)-3-metilfenil]amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]oxi)etil]pirrolidin-2-il]metanol**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 utilizando metanosulfonato de 2-([4-((3-fluorobencil)oxi)-3-metilfenil]amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]oxi)etilo y (R)-2-pirrolidinmetanol para dar el compuesto del título con 14 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,51 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,32 (q, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,75 (dt, 1H), 3,14 (td, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 4,39 (t, 2H), 4,44 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,16 (td, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 8,16 (s, 1H), 8,24 (s, 1H); Espectro de masas: 493 (MH⁺).

Ejemplo 85**N-(2-([4-((3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]oxi)etil)-2-hidroxi-N-metilacetamida**

Se añadió HATU (52 mg) a una solución en agitación de N-[3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil]-3-[2-(metilamino)etoxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (preparada como se describe en el Ejemplo 60 / 47 mg, 0,10 mmol), ácido glicólico (10 mg, 0,13 mmol) y DIPEA (60 µl) en DMF (4 ml) y se agitó la solución durante la noche. Se concentró a vacío la mezcla de reacción y el residuo se sometió a reparto entre agua y DCM. Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron y el residuo se trituró con éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco (50 mg, 94 %); Espectro de masas 500,8 (M⁺ / tiempo de retención 2,18 minutos).

Ejemplo 86**N-(2-([4-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]oxi)etil)-2-hidroxi-N-metilacetamida**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 85 utilizando N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-[2-(metilamino)etoxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (preparada como se describe en el Ejemplo 24) y ácido

glicólico para dar el compuesto del título con 100 % de rendimiento; Espectro de masas: 483,8 (M⁺ / tiempo de retención 1,30 minutos).

Ejemplo 87

5 ***N*-{2-[(4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etil}-*N*-(2-hidroxi)etil}acetamida**

Se disolvió en DMA 2-({2-[(4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etil}amino)etanol (preparado como se describe en el Ejemplo 36 / 30 mg, 0,07 mmol) y se enfrió la mezcla a -15 °C. Se añadió anhídrido acético (6 µL, 0,07 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió entonces agua y el sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto del título (22 mg, 67 %); Espectro NMR (mezcla de rotámeros): (isómero principal) 2,08 (s, 3H), 3,49 (t, 2H), 3,56-3,59 (m, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,90 (t, 1H), 5,28 (s, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,84-7,98 (m, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 498 (MH⁺).

Ejemplo 88

15 **4-{2-[(4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etil} morfolin-3-ona**

Se disolvieron en DMA (0,7 ml) 2-({2-[(4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etil}amino)etanol (preparado como se describe en el Ejemplo 36 / 30 mg, 0,07 mmol) y trietilamina (10 µl) y se añadió anhídrido cloroacético (12 mg, 0,07 mmol) a -15 °C. Se subió lentamente la temperatura hasta temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. Se añadió entonces hidruro de sodio (al 60 %, 16 mg) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. Se añadió entonces agua y la mezcla se evaporó y se purificó por HPLC preparativa (columna beta-básica, Hypersil 5 µm, 21 x 100 mm) eluyendo con una mezcla de agua y acetonitrilo que contenía 2 g/l de carbonato de amonio (gradiente) para dar el compuesto del título (8 mg, 24 %); Espectro NMR: 3,49 (t, 2H), 3,80-3,84 (m, 4H), 4,04 (s, 2H), 4,46 (t, 2H), 5,28 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,88 (t, 2H), 8,12 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 496 (MH⁺).

25 Ejemplo 89

3-2-[(4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Se disolvió en DMA (0,7 ml) 2-({2-[(4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etil}amino)etanol (preparado como se describe en el Ejemplo 36 / 27 mg, 0,06 mmol) y se añadió carbonil-diimidazol (14 mg, 0,09 mmol) a -15 °C. Se subió lentamente la temperatura hasta temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. Se purificó la mezcla cruda por HPLC preparativa (columna beta-básica, Hypersil 5 µm, 21 x 100 mm) eluyendo con una mezcla de agua y acetonitrilo que contenía 2 g/l de carbonato de amonio (gradiente) para dar el compuesto del título (20 mg, 69 %); Espectro NMR: 3,67-3,71 (m, 4H), 4,29 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 5,28 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,88 (t, 2H), 8,11 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 482 (MH⁺).

Ejemplo 90

2-2-[(4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

Se disolvieron 2-[(4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etanol (preparado como se describe en el Ejemplo 4 / 500 mg, 1,21 mmol), ftalimida (534 mg, 3,63 mmol) y trifetilfosfina en una mezcla 1:1 de THF y DMF (10 ml). Se añadió azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (698 mg, 3,03 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de evaporación, la mezcla cruda se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 6 % /CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título (33 % de rendimiento); Espectro NMR: 4,09 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 5,31 (s, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,83-7,90 (m, 4H), 7,99 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,61 (d, 1H); Espectro de masas: 542 (MH⁺).

Ejemplo 91

3-(2-aminoetoxi)-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

Una mezcla de 2-[(4-[[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etil]-1*H*-isindol-1,3(2*H*)-diona (preparada como se describe en el Ejemplo 90 / 350 mg, 0,65 mmol) y monohidrato de hidrazina (63 μ l) en etanol (2 ml) se mantuvo a reflujo durante la noche. Después de evaporación del disolvente, se purificó el material crudo por HPLC preparativa (columna beta-básica, Hypersil 5 μ m, 21 x 100 mm) eluyendo con una mezcla de agua y acetonitrilo que contenía 2 g/l de carbonato de amonio (gradiente) para dar el compuesto del título (184 mg, 69 %); Espectro NMR: 2,94 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,53-7,58 (m, 2H), 7,85-7,90 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,60 (br s, 2H). Espectro de masas: 412 (MH⁺).

Ejemplo 92

1-[(4-[[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etil]pirrolidin-2-ona

Se disolvió en DMA (1 ml) *N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-[2-(metilamino)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (preparado como se describe en el Ejemplo 24 / 50 mg, 0,12 mmol) y se añadió gota a gota cloruro de 4-bromobutirilo (14 μ l, 0,12 mmol) a -15 °C. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se añadió a la mezcla hidruro de sodio (al 60 %, 29 mg) y se continuó la agitación durante 3 horas. Se sofocó la reacción con agua y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa (columna beta-básica, Hypersil 5 μ m, 21 x 100 mm) eluyendo con una mezcla de agua y acetonitrilo que contenía 2 g/l de carbonato de amonio (gradiente) para dar el compuesto del título (5 mg, 9 %); Espectro NMR: 1,90-1,95 (m, 2H), 2,25 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,68 (br s, 2H), 4,39 (br s, 2H), 5,28 (s, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,80-7,89 (m, 2H), 8,16 (br s, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 480 (MH⁺).

Ejemplo 93

3-[(4-[[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etil]imidazolidin-2,4-diona

Se disolvieron 2-[(4-[[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etanol (preparado como se describe en el Ejemplo 4/50 mg, 0,12 mmol), hidantoína (36 mg, 0,36 mmol) y trifenilfosfina (94 mg) en una mezcla 1:1 de THF y DMF (1,2 ml). Se añadió azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (69 mg, 0,3 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de evaporación, la mezcla cruda se purificó por HPLC preparativa (columna beta-básica, Hypersil 5 μ m, 21 x 100 mm) eluyendo con una mezcla de agua y acetonitrilo que contenía 2 g/l de carbonato de amonio (gradiente) para dar el compuesto del título (15 mg, 25 %); Espectro NMR: 3,88 (t, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 495 (MH⁺).

Ejemplo 94

((2*R*)-1-[(4-[[3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etil]pirrolidin-2-il)metanol

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 utilizando metanosulfonato de 2-[(4-[[3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etilo (preparado como se describe en el Ejemplo 19) y (2*R*)-pirrolidinmetanol para dar el compuesto del título con 41 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,20 (t, 3H), 1,49-1,81 (m, 4H), 2,33 (dd, 1H), 2,55-2,58 (m, 1H), 2,67 (q, 2H), 2,74-2,79 (m, 1H), 3,11-3,19 (m, 1H), 3,24-3,28 (m, 2H), 3,30-3,34 (m, 1H), 4,39 (t, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,52-7,55 (m, 2H), 7,86 (td, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 490 (MH⁺).

Ejemplo 95

40 *N*-[3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 utilizando metanosulfonato de 2-[(4-[[3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etilo (preparado como se describe en el Ejemplo 19) y pirrolidina para dar el compuesto del título con 57 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,29 (t, 3H), 1,64-1,67 (m, 4H), 2,52-2,54 (m, 4H), 2,65 (q, 2H), 2,86 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,48-7,54 (m, 2H), 7,85 (td, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 460 (MH⁺).

Ejemplo 96

N-[3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 utilizando metanosulfonato de 2-[(4-[[3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etil (preparado como se describe en el Ejemplo 19) y *N*-metilpiperazina para dar el compuesto del título con 44 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,20 (t, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,20-2,35 (m, 4H), 2,40-2,55 (m, 4H), 2,65 (q, 2H), 2,77 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,48-7,54 (m, 2H), 7,85 (td, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 489 (MH⁺).

Ejemplo 97

1-{2-[(4-[[3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etil}piperidin-4-ol

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 utilizando metanosulfonato de 2-[(4-[[3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etil (preparado como se describe en el Ejemplo 19) y 4-hidroxipiperidina para dar el compuesto del título con 46 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,20 (t, 3H), 1,32-1,39 (m, 2H), 1,66-1,69 (m, 2H), 2,16 (t, 2H), 2,67 (q, 2H), 2,75-2,81 (m, 4H), 4,39 (t, 2H), 4,52 (d, 1H), 5,20 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,85 (td, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 490 (MH⁺).

Ejemplo 98

15 *N*-[3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 utilizando metanosulfonato de 2-[(4-[[3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etil (preparado como se describe en el Ejemplo 19) y morfolina para dar el compuesto del título con 45 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,20 (t, 3H), 2,50-2,52 (m, 4H), 2,66 (q, 2H), 2,78 (t, 2H), 3,54-3,56 (m, 4H), 4,42 (t, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,85 (td, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 476 (MH⁺).

Ejemplo 99

25 *N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (preparada como se describe en el Ejemplo 13) y 4-fluoropiperidina para dar el compuesto del título con 38 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,68-1,72 (m, 2H), 1,78-1,87 (m, 2H), 2,41-2,44 (m, 2H), 2,62-2,66 (m, 2H), 2,81 (t, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,65 (dm, 1H), 5,29 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,85-7,91 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 498 (MH⁺).

Ejemplo 100

30 *N*-[3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]-3-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-[3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (preparada como se describe en el Ejemplo 16) y *N*-etilpiperazina para dar el compuesto del título con 70 % de rendimiento; Espectro NMR: 0,95 (t, 3H), 2,25 (q, 2H), 2,32 (br s, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,50 (oculto por DMSO, 4H), 2,80 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,26 (br s, 2H), 7,73 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,62 (br s, 1H); Espectro de masas: 509 (MH⁺).

35 Ejemplo 101

N-[3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]-3-[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-[3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (preparada como se describe en el Ejemplo 16) y *N*-isopropilpiperazina para dar el compuesto del título con 71 % de rendimiento; Espectro NMR: 0,91 (d, 6H), 2,39 (br s, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,50 (oculto por DMSO, 4H), 2,55 (m, 1H), 2,78 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,25 (br s, 2H), 7,73 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,62 (br s, 1H); Espectro de masas: 523 (MH⁺).

Ejemplo 102

***N*-(3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)-3-[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

5 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-(3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (preparada como se describe en el Ejemplo 16) y *N*-ciclopropilpiperazina para dar el compuesto del título con 28 % de rendimiento; Espectro NMR: 0,23-0,25 (m, 2H), 0,35-0,38 (m, 2H), 1,51-1,55 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,50 (oculto por DMSO, 8H), 2,78 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,25 (br s, 2H), 7,73 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,62 (br s, 1H); Espectro de masas: 521 (MH⁺).

Ejemplo 103***N*-(3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)-3-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

10 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-(3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (preparada como se describe en el Ejemplo 16) y 4-fluoropiperidina para dar el compuesto del título con 43 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,66-1,70 (m, 2H), 1,80-1,87 (m, 2H), 2,41-2,44 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,64-2,68 (m, 2H), 2,83 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 4,65 (dm, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,25 (br s, 2H), 7,73 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,62 (br s, 1H); Espectro de masas: 498 (MH⁺).

Ejemplo 104**1(2*R*)-1-(2-[[4-((3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi)etil]pirrolidin-2-il]metanol**

20 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-(3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (preparada como se describe en el Ejemplo 16) y (2*R*)-2-pirrolidinmetanol para dar el compuesto del título con 45 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,50-1,81 (m, 4H), 2,33 (dd, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,74-2,79 (m, 1H), 3,11-3,19 (m, 1H), 3,24-3,32 (m, 3H), 4,44 (t, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,27 (br s, 2H), 7,73 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,62 (br s, 1H); Espectro de masas: 496 (MH⁺).

Ejemplo 105***N*-(3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)-3-[2-((2*R*)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

30 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-(3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (preparada como se describe en el Ejemplo 16) y (2*R*)-2-(metoximetil)pirrolidina para dar el compuesto del título con 58 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,43-1,49 (m, 1H), 1,61-1,70 (m, 2H), 1,81-1,87 (m, 1H), 2,32 (dd, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,74-2,80 (m, 1H), 3,13-3,16 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,28-3,31 (m, 2H), 4,44 (t, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,27 (br s, 2H), 7,73 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,62 (br s, 1H); Espectro de masas: 510 (MH⁺).

Ejemplo 106**2-[[2-[[4-((3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil](metil)amino]etanol**

40 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-(3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (preparada como se describe en el Ejemplo 16) y *N*-metiletanolamina para dar el compuesto del título con 34 % de rendimiento; Espectro NMR: 2,31 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,54 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 3,49 (t, 2H), 4,41 (t, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,26 (br s, 2H), 7,72 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,62 (br s, 1H); Espectro de masas: 470 (MH⁺).

Ejemplo 107***N*-(3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil)-3-[2-((2-metoxietil)(metil)amino)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-{3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (preparada como se describe en el Ejemplo 16) y (2-metoxietil)metilamina para dar el compuesto del título con 52 % de rendimiento; Espectro NMR: 2,30 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,62 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 4,41 (t, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,26 (br s, 2H), 7,72 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,62 (br s, 1H); Espectro de masas: 484 (MH⁺).

Ejemplo 108

***N*-[4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metilfenil]-3-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 utilizando metanosulfonato de 2-[[4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metilfenil]amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etilo (preparado como se describe en el Ejemplo 21) y *N*-etilpiperazina para dar el compuesto del título con 57 % de rendimiento; Espectro NMR: 0,95 (t, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,26-2,55 (m, 10H), 2,77 (t, 2H), 4,41 (t, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,16 (td, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 8,17 (s, 1H), 8,24 (s, 1H); Espectro de masas: 506 (MH⁺).

Ejemplo 109

2-[[4-[(4-(benciloxi)-3-metilfenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etanol

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando *N*-[4-ciano-3-(2-hidroxi)etoxi]-1*H*-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilimidofornamida (2,0 g, 8,96 mmol) y 3-metil-4-benciloxianilina (2,1 g, 9,87 mmol) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2,25 g, 64 %); Espectro NMR: 2,23 (s, 3H), 3,79 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,32-7,48 (m, 7H), 8,21 (s, 1H), 8,33 (s, 1H); Espectro de masas: 392 (MH⁺).

La 3-metil-4-benciloxianilina usada como material de partida se preparó utilizando un procedimiento análogo al de la 3-metil-4-[(3-fluorobencil)oxi]anilina (Ejemplo 2, preparación de materiales de partida) utilizando bromuro de bencilo y 2-metil-4-nitrofenol; Espectro NMR: 2,21 (s, 3H), 3,27 (br s, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,46 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,28-7,43 (m, 5H).

Ejemplo 110

metanosulfonato de 2-[[4-[(4-(benciloxi)-3-metilfenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etilo

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 18 utilizando 2-[[4-[(4-(benciloxi)-3-metilfenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etanol (preparado como se describe en el Ejemplo 109) para dar el compuesto del título (84 % de rendimiento); Espectro NMR: 2,22 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 4,57 (t, 2H), 4,67 (t, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,31-7,48 (m, 7H), 8,14 (s, 1H), 8,26 (s, 1H).

Ejemplo 111

***N*-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 utilizando metanosulfonato de 2-[[4-[(4-(benciloxi)-3-metilfenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etilo (preparado como se describe en el Ejemplo 110) y *N*-metilpiperazina para dar el compuesto del título con 55 % de rendimiento; Espectro NMR: 2,10 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,22-2,55 (m, 8H), 2,77 (t, 2H), 4,41 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,31-7,48 (m, 7H), 8,17 (s, 1H), 8,24 (s, 1H); Espectro de masas: 474 (MH⁺).

Ejemplo 112

***N*-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]-3-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 utilizando metanosulfonato de 2-[[4-[(4-(benciloxi)-3-metilfenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etilo (preparado como se describe en el Ejemplo 110) y *N*-etilpiperazina para dar el compuesto del título con 61 % de rendimiento; Espectro NMR: 0,95 (t, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,24 (q, 2H), 2,22-2,55 (m, 8H), 2,77 (t, 2H), 4,41 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,31-7,48 (m, 7H), 8,17 (s, 1H), 8,24 (s, 1H); Espectro de masas: 488 (MH⁺).

Ejemplo 113

1-{2-[(4-{[4-(benciloxi)-3-metilfenil]amino}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etil}piperidin-4-ol

5 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 utilizando metanosulfonato de 2-[(4-{[4-(benciloxi)-3-metilfenil]amino}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etilo (preparado como se describe en el Ejemplo 110) y 4-hidroxipiperidina para dar el compuesto del título con 60 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,34-1,40 (m, 2H), 1,66-1,69 (m, 2H), 2,16 (t, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,75-2,81 (m, 4H), 3,40-3,43 (m, 1H), 4,39 (t, 2H), 4,53 (d, 1H), 5,13 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,32-7,48 (m, 7H), 8,19 (s, 1H), 8,24 (s, 1H); Espectro de masas: 475 (MH⁺).

Ejemplo 114***N*-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]-3-(2-morfolin-4-iletóxi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

10 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 utilizando metanosulfonato de 2-[(4-{[4-(benciloxi)-3-metilfenil]amino}-1*H*-pirazolo [3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etilo (preparado como se describe en el Ejemplo 110) y morfolina para dar el compuesto del título con 58 % de rendimiento; Espectro NMR: 2,22 (s, 3H), 2,50-2,52 (m, 4H), 2,79 (t, 2H), 3,54-3,56 (m, 4H), 4,42 (t, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,32-7,48 (m, 7H), 8,20 (s, 1H), 8,24 (s, 1H); Espectro de masas: 461 (MH⁺).

Ejemplo 115**15 *N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetóxi)fenil]-3-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etóxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

20 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetóxi)-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetóxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (preparada como se describe en el Ejemplo 13) y homomorfolina para dar el compuesto del título con 20 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,74-1,79 (m, 2H), 2,75-2,78 (m, 4H), 2,97 (t, 2H), 3,56-3,58 (m, 2H), 3,61-3,64 (m, 2H), 4,41 (t, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,86-7,91 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 496 (MH⁺).

Ejemplo 116***N*-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]-3-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etóxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

25 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 utilizando metanosulfonato de 2-[(4-{[4-(benciloxi)-3-metilfenil]amino}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etilo (preparado como se describe en el Ejemplo 110) y homomorfolina para dar el compuesto del título con 22 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,75-1,79 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,76-2,78 (m, 4H), 2,97 (t, 2H), 3,57-3,59 (m, 2H), 3,62-3,64 (m, 2H), 4,40 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,32-7,48 (m, 7H), 8,21 (s, 1H), 8,24 (s, 1H); Espectro de masas: 475 (MH⁺).

Ejemplo 117***N*-[4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metilfenil]-3-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etóxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

30 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 utilizando metanosulfonato de 2-[[4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metilfenil]amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etilo (preparado como se describe en el Ejemplo 21) y homomorfolina para dar el compuesto del título con 25 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,74-1,79 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,76-2,79 (m, 4H), 2,98 (t, 2H), 3,57-3,59 (m, 2H), 3,62-3,64 (m, 2H), 4,40 (t, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,16 (td, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,44-7,47 (m, 3H), 8,17 (s, 1H), 8,24 (s, 1H); Espectro de masas: 493 (MH⁺).

35 Ejemplo 118***N*-[4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metilfenil]-3-[2-(4-metoxipiperidin-1-il)etóxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

40 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 utilizando metanosulfonato de 2-[[4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metilfenil]amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etilo (preparado como se describe en el Ejemplo 21) y 4-metoxipiperidina para dar el compuesto del título con 27 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,36-1,41 (m, 2H), 1,78-1,80 (m, 2H), 2,18-2,23 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,76-2,78 (m, 4H), 3,12-3,15 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 4,39 (t, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,16 (td, 1H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,42-7,47 (m, 3H), 8,21 (s, 1H), 8,24 (s, 1H); Espectro de masas: 507 (MH⁺).

La 4-metoxipiperidina usada como material de partida se preparó como sigue:

5 Se disolvió *N-terc*-butiloxicarbonil-4-hidroxipiperidina (5,0 g, 24,8 mmol) en DMF (25 ml) y se añadió hidruro de sodio (al 60 %, 1,49 g, 37,3 mmol) en porciones. Después de 15 minutos a temperatura ambiente, se añadió gota a gota yodometano (3,1 ml, 49,8 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió entonces agua (50 ml), se acidificó la mezcla (pH= 2-3) con HCl 1 N y se extrajo con éter. Se secó la capa orgánica y se evaporó. La *N-terc*-butiloxicarbonil-4-metoxipiperidina resultante se disolvió en metanol (15 ml), se añadió entonces una solución saturada de HCl en isopropanol (15 ml) y se agitó la mezcla durante la noche. Después de la separación del disolvente, se recogió el residuo en éter para precipitar la 4-metoxi-piperidina como una sal hidrocioruro, que se filtró y se secó a vacío para dar 4-metoxipiperidina (sal HCl, 2,0 g, 53 %); Espectro NMR: 1,68 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,92 (br s, 2H), 3,10 (br s, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,42-3,45 (m, 1H), 9,12 (br d, 2H).

10 Ejemplo 119

N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-[2-(4-metoxipiperidin-1-il)etoxi]-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-amina

15 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando 3-(2-cloroetoxi)-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (preparada como se describe en el Ejemplo 13) y 4-metoxipiperidina (preparada como se describe en el Ejemplo 118, material de partida) para dar el compuesto del título con 35 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,35-1,42 (m, 2H), 1,78-1,80 (m, 2H), 2,18-2,22 (m, 2H), 2,77-2,79 (m, 4H), 3,11-3,16 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 4,40 (t, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,86-7,90 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); Espectro de masas: 510 (MH⁺).

Ejemplo 120

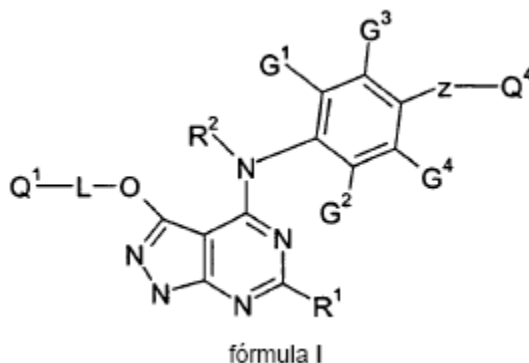
N-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]-3-[2-(4-metoxipiperidin-1-il)etoxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

20 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 55 utilizando metanosulfonato de 2-[[4-(benciloxi)-3-metilfenil]amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)oxi]etilo (preparado como se describe en el Ejemplo 110) y 4-metoxipiperidina (preparada como se describe en el Ejemplo 118, material de partida) para dar el compuesto del título con 37 % de rendimiento; Espectro NMR: 1,37-1,43 (m, 2H), 1,78-1,81 (m, 2H), 2,18-2,22 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,75-2,78 (m, 4H), 3,12-3,16 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 4,40 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,31-7,48 (m, 7H), 8,23 (s, 1H), 8,32 (s, 1H); Espectro de masas: 489 (MH⁺).

25

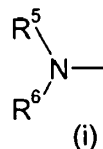
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I:



en la que:

- 5 **R¹** se selecciona de hidrógeno, trifluorometilo, alquilo(1-3C) y alcoxi(1-3C);
- R²** se selecciona de hidrógeno y alquilo(1-6C);
- L** es $-(CR^3R^4)_y-$, donde y es 1, 2, 3 o 4 y cada R³ y R⁴ se selecciona, independientemente, de hidrógeno y alquilo(1-6C);
- 10 **Q¹** se selecciona de hidroxilo, isindolilo, alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-8C) y cicloalquenilo(3-8C), o Q¹ es un grupo de la sub-fórmula (i):



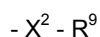
- 15 en la que R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(1-6C), alcanilo(2-6C) y alcoxi(1-6C)carbonilo, o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre,
- y donde los átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena de alquilenilo(2-6C) dentro del grupo Q¹-L-, están opcionalmente separados por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO₂, N(R⁷), CO, CH(OR⁷), CON(R⁷), N(R⁷)CO, SO₂N(R⁷), N(R⁷)SO₂, CH=CH y C≡C, donde R⁷ es hidrógeno o alquilo(1-6C),
- 20 y donde cualquiera de los grupos CH₂ o CH₃ dentro del grupo Q¹-L-, excepto los de dentro de un grupo cicloalquilo(3-8C), cicloalquenilo(3-8C) o heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, carboxilo, carbamoilo, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)amino, di-
- 25 [alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanilo(2-6C), alcanilo(2-6C)oxi, alcanilo(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)-alcanilo(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alcano(1-6C)sulfonilamino y N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



- 30 en la que X¹ es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R⁸), CO, CH(OR⁸), CON(R⁸), N(R⁸)CO, SO₂N(R⁸), N(R⁸)SO₂, C(R⁸)₂O, C(R⁸)₂S y N(R⁸)C(R⁸)₂, donde cada R⁸ es independientemente hidrógeno o alquilo(1-6C), y Q² se selecciona de arilo, aril-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-8C), cicloalquil(3-8C)-

alquilo(1-6C), cicloalqueno(3-8C), cicloalqueno(3-8C)-alquilo(1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo(1-6C), heterociclilo o heterociclil-alquilo(1-6C),

5 y donde cualquier grupo cicloalquilo(3-8C), cicloalqueno(3-8C), heterociclilo, arilo o heteroarilo dentro del grupo Q¹-L- lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, formilo, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquino(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi, alquino(2-6C)oxi, alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanilo(2-6C), alcanilo(2-6C)oxi, alcanilo(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)-alcanilo(2-6C)amino, aminoalcanilo(2-6C), N-alquil(1-6C)aminoalcanilo(2-6C), N,N-di-[alquil(1-6C)]aminoalcanilo(2-6C), N-alquil(1-6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alcano(1-6C)sulfonilamino y N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



15 en la que X² es un enlace directo o se selecciona de O y N(R¹⁰), donde R¹⁰ es hidrógeno o alquilo(1-6C), y R⁹ se selecciona de halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), carboxi-alquilo(1-6C), amino-alquilo(1-6C), N-alquil(1-6C)amino-alquilo(1-6C), N,N-di-[alquil(1-6C)]amino-alquilo(1-6C), carbamoil-alquilo(1-6C), N-alquil(1-6C)carbamoil-alquilo(1-6C), N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoil-alquilo(1-6C), alcanilo(2-6C)-alquilo(1-6C) o alcoxi(1-6C)carbonil-alquilo(1-6C), o de un grupo de la fórmula:



en la que X³ es un enlace directo o se selecciona de O, CO y N(R¹¹), donde R¹¹ es hidrógeno o alquilo(1-6C), y Q³ se selecciona de arilo, aril-alquilo(1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-8C), cicloalquil(3-8C)-alquilo(1-6C), heterociclilo o heterociclil-alquilo(1-6C) cuyo grupo Q³ lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C), y donde cualquier grupo heterociclilo o isoindolilo dentro del grupo Q¹-L- lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo;

G¹ y G² se selecciona cada uno, independientemente, de hidrógeno y halógeno;

30 **G³ y G⁴** se seleccionan cada uno, independientemente, de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquino(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi, alquino(2-6C)oxi, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, arilo y heteroarilo, y donde cualquier grupo arilo o heteroarilo dentro de cualquiera de G³ y G⁴ lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquino(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi, alquino(2-6C)oxi, alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino y di-[alquil(1-6C)]amino;

Z es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R¹²), CH(OR¹²), CO, CON(R¹²), N(R¹²)CO, SO₂N(R¹²), N(R¹²)SO₂, C(R¹²)₂, OC(R¹²)₂, C(R¹²)₂O, SC(R¹²)₂, C(R¹²)₂S, CO, C(R¹²)₂N(R¹²) y N(R¹²)C(R¹²)₂ donde cada R¹² es, independientemente, hidrógeno o alquilo(1-6C),

40 **Q⁴** es arilo o heteroarilo, cuyo arilo o heteroarilo lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, formilo, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquino(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi, alquino(2-6C)oxi, alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanilo(2-6C), alcanilo(2-6C)oxi, alcanilo(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)-alcanilo(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alcano(1-6C)sulfonilamino y N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



50 en la que X⁴ es un enlace directo o se selecciona de O y N(R¹⁴), donde R¹⁴ es hidrógeno o alquilo(1-6C), y R¹³ se selecciona de halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), carboxi-alquilo(1-6C), amino-alquilo(1-6C), N-alquil(1-6C)amino-alquilo(1-6C), N,N-di-

[alquil(1-6C)]amino-alquilo(1-6C), carbamoil-alquilo(1-6C), N-alquil(1-6C)carbamoil-alquilo(1-6C), N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoil-alquilo(1-6C), alcanoil(2-6C)-alquilo(1-6C) o alcoxi(1-6C)carbonil-alquilo(1-6C), o de un grupo de la fórmula:

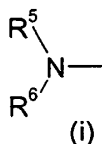


- 5 en la que Q^5 se selecciona de arilo, heteroarilo o heterociclilo, cuyo grupo Q^5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), amino, alquil(1-6C)amino y di-[alquil(1-6C)]amino, y donde cualquiera de los grupos CH_2 o CH_3 dentro del grupo Q^4 -Z-, excepto los de dentro de un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o alquilo(1-6C), y cualquier grupo heterociclilo dentro del grupo Q^4 -Z- lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo;

y con la condición de que cuando Q^1 es hidroxilo, isoindolilo o un grupo de la sub-fórmula (i), entonces y no es 1;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 15 **2.** Un compuesto de pirazolopirimidina según la reivindicación 1, en el que R^1 se selecciona de hidrógeno y alquilo(1-3C).
- 3.** Un compuesto de pirazolopirimidina según la reivindicación 2, en el que R^1 es hidrógeno.
- 4.** Un compuesto de pirazolopirimidina según una cualquiera o más de las reivindicaciones precedentes, en el que R^2 se selecciona de hidrógeno y alquilo(1-3C).
- 20 **5.** Un compuesto de pirazolopirimidina según la reivindicación 4, en el que R^2 es hidrógeno.
- 6.** Un compuesto de pirazolopirimidina según una cualquiera o más de las reivindicaciones precedentes, en el que L es $-(CR^3R^4)_y$, donde y es 1, 2, 3 o 4 y cada R^3 y R^4 se selecciona, independientemente, de hidrógeno y alquilo(1-6C), y en el que Q^1 se selecciona de hidroxilo, isoindolilo y alquilo(1-6C), o Q^1 es un grupo de la sub-fórmula (i):



- 25 en la que R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(1-6C), alcanoil(2-6C) y alcóxicarbonilo(1-6C), o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre,
- 30 y donde cualquiera de los grupos CH_2 o CH_3 dentro del grupo Q^1 -L-, excepto los de dentro de un grupo cicloalquilo(3-8C), cicloalqueno(3-8C) o heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)sulfoniloxi, alquil(1-6C)sulfiniloxi, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanoil(2-6C), alcanoil(2-6C)oxi, alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)-alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alcano(1-6C)sulfonilamino y N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



- en la que X^1 es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO_2 , $N(R^8)$, CO, $CH(OR^8)$, $CON(R^8)$, $N(R^8)CO$, $SO_2N(R^8)$, $N(R^8)SO_2$, $C(R^8)_2O$, $C(R^8)_2S$ y $N(R^8)C(R^8)_2$, donde cada R^8 es independientemente hidrógeno o alquilo(1-6C), y Q^2 se selecciona de arilo, aril-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-8C), cicloalquil(3-8C)-alquilo(1-6C), cicloalqueno(3-8C), cicloalqueno(3-8C)-alquilo(1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo(1-6C), heterociclilo o heterociclil-alquilo(1-6C), y donde cualquier grupo cicloalquilo(3-8C), cicloalqueno(3-8C), heterociclilo, arilo o heteroarilo dentro del grupo Q^1 -L- lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, formilo, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alqueno(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi, alqueno(2-6C)oxi, alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinilo, alquil(1-6C)sulfonilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-

6C]carbamoilo, alcanoilo(2-6C), alcanoil(2-6C)oxi, alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)-alcanoil(2-6C)amino, aminoalcanoilo(2-6C), N-alquil(1-6C)aminoalcanoilo(2-6C), N,N-di-[alquil(1-6C)]aminoalcanoilo(2-6C), N-alquil(1-6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alcano(1-6C)sulfonilamino y N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



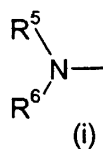
en la que X^2 es un enlace directo o se selecciona de O y N(R^{10}), donde R^{10} es hidrógeno o alquilo(1-6C), y R^9 se selecciona de halógeno-alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), ciano-alquilo(1-6C), carboxialquilo(1-6C), amino-alquilo(1-6C), N-alquil(1-6C)amino-alquilo(1-6C), N,N-di-[alquil(1-6C)]amino-alquilo(1-6C), carbamoil-alquilo(1-6C), N-alquil(1-6C)carbamoil-alquilo(1-6C), N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoil-alquilo(1-6C), alcanoil(2-6C)-alquilo(1-6C) o alcoxi(1-6C)carbonil-alquilo(1-6C), o de un grupo de la fórmula:



en la que X^3 es un enlace directo o se selecciona de O, CO y N(R^{11}), donde R^{11} es hidrógeno o alquilo(1-6C), y Q^3 se selecciona de arilo, aril-alquilo(1-6C), heteroarilo, heteroaril-alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-8C), cicloalquil(3-8C)-alquilo(1-6C), heterociclilo o heterociclil-alquilo(1-6C) cuyo grupo Q^3 lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C), y donde cualquier grupo heterociclilo o isoindolilo dentro del grupo Q^3 lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo;

15

7. Un compuesto de pirazolopirimidina según la reivindicación 6, en el que Q^1 se selecciona de hidroxil, isoindolilo y alquilo(1-4C), o Q^1 es un grupo de la sub-fórmula (i):



en la que R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(1-4C) y alcanoilo(2-4C), o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo saturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno y oxígeno, y donde cualquiera de los grupos CH_2 o CH_3 dentro del grupo Q^1 -L-, excepto los de dentro de un grupo heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxil, alcoxi(1-4C), alquil(1-4C)sulfonilo y alcanoilo(2-4C),

25

y donde cualquier grupo heterociclilo dentro del grupo Q^1 -L- lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de hidroxil y alquilo(1-4C), o de un grupo de la fórmula:



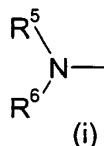
en la que X^2 es un enlace directo y R^9 se selecciona de hidroxialquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C)-alquilo(1-4C), o de un grupo de la fórmula:



en la que X^3 es un enlace directo y Q^3 es cicloalquilo(3-8C),

35 y donde cualquier grupo heterociclilo o isoindolilo dentro del grupo Q^1 -L- lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo;

8. Un compuesto de pirazolopirimidina según la reivindicación 6 o 7, en el que Q^1 es un grupo de la sub-fórmula (i):



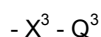
en la que R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(1-4C) y alcanoilo(2-4C), o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo saturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno y oxígeno, y donde cualquiera de los grupos CH_2 o CH_3 dentro del grupo Q^1 -L-, excepto los de dentro de un grupo heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes, que

40

pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi(1-4C), alquilo(1-4C)sulfonilo y alcanilo(2-4C), y donde cualquier grupo heterocíclico dentro del grupo Q¹-L lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de hidroxilo y alquilo(1-4C), o de un grupo de la fórmula:



en la que X² es un enlace directo y R⁹ se selecciona de hidroxilo-alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C)-alquilo(1-4C), o de un grupo de la fórmula:



10 en la que X³ es un enlace directo y Q³ es cicloalquilo(3-6C)"
y donde cualquier grupo heterocíclico dentro del grupo Q¹-L lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo.

9. Un compuesto de pirazolopirimidina según una cualquiera o más de las reivindicaciones precedentes, en el que L es -(CH₂)_y, donde y es 1, 2 o 3.

15 10. Un compuesto de pirazolopirimidina según la reivindicación 6 o 7, en el que el grupo Q¹-L se selecciona de 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-cloroetilo, 3-cloropropilo, 2-(metanosulfonilo)etilo, 2-aminoetilo, 2-(metilamino)etilo, 2-[(2-hidroxietil)amino]etilo, 2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]etilo, 2-[di-(2-hidroxietil)amino]etilo, 2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etilo, 2-(2-hidroxil-N-metilacetamido)etilo, 2-[(2-hidroxietil)acetamido]etilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, 2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etilo, 3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)propilo, 2-(2-metoximetilpirrolidin-1-il)etilo, 2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etilo, 2-piperazin-1-iletilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 2-(4-etilpiperazin-1-il)etilo, 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etilo, 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)etilo, 2-(2-oxopiperazin-4-il)etilo, 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etilo, 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propilo, 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etilo, 3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propilo, 2-(4-fluoropiperidin-1-il)etilo, 2-morfolin-4-iletilo, 2-(3-oxomorfolin-4-il)etilo, 3-morfolin-4-ilpropilo, 2-(2-oxo-oxazolidin-3-il)etilo, 2-(1,3-dioxo-isindol-2-il)etilo, 2-(4-metoxipiperidin-1-il)etilo, 2-(2,4-dioxo-imidazolidin-3-il)etilo y 2-(1,4-oxazepan-4-il)etilo.

25 11. Un compuesto de pirazolopirimidina según una cualquiera o más de las reivindicaciones precedentes, en el que G¹ y G² son ambos hidrógeno.

12. Un compuesto de pirazolopirimidina según una cualquiera o más de las reivindicaciones precedentes, en el que uno de G³ y G⁴ es hidrógeno y el otro se selecciona de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquino(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi y alquino(2-6C)oxi.

30 13. Un compuesto de pirazolopirimidina según la reivindicación 12, en el que uno de G³ y G⁴ es hidrógeno y el otro se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C).

35 14. Un compuesto de pirazolopirimidina según una cualquiera o más de las reivindicaciones precedentes, en el que Z es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R¹²), CH(OR¹²), CO, CON(R¹²), N(R¹²)CO, SO₂N(R¹²), N(R¹²)SO₂, C(R¹²)₂, OC(R¹²)₂, C(R¹²)₂O, SC(R¹²)₂, C(R¹²)₂S, CO, C(R¹²)₂N(R¹²) y N(R¹²)C(R¹²)₂ donde cada R¹² es, independientemente, hidrógeno o alquilo(1-6C), y donde Q⁴ se selecciona de fenilo y un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo heteroarilo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, y donde Q⁴ lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxilo, formilo, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, alquilo(1-6C), alqueno(2-8C), alquino(2-8C), alcoxi(1-6C), alqueno(2-6C)oxi, alquino(2-6C)oxi, alquilo(1-6C)tio, alquilo(1-6C)sulfino, alquilo(1-6C)sulfonilo, alquilo(1-6C)amino, di-[alquilo(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquilo(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquilo(1-6C)]carbamoilo, alcanilo(2-6C), alcanilo(2-6C)oxi, alcanilo(2-6C)amino, N-alquilo(1-6C)-alcanilo(2-6C)amino, N-alquilo(1-6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquilo(1-6C)]sulfamoilo, alcano(1-6C)sulfonilamino y N-alquilo(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



45 en la que X⁴ es un enlace directo o se selecciona de O y N(R¹⁴), donde R¹⁴ es hidrógeno o alquilo(1-6C), y R¹³ se selecciona de halógeno-alquilo(1-6C), hidroxilo-alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C), ciano-alquilo(1-6C), carboxilo-alquilo(1-6C), amino-alquilo(1-6C), N-alquilo(1-6C)amino-alquilo(1-6C), N,N-di-[alquilo(1-6C)]amino-alquilo(1-6C), carbamoilo-alquilo(1-6C), N-alquilo(1-6C)carbamoilo-alquilo(1-6C), N,N-di-[alquilo(1-6C)]carbamoilo-alquilo(1-6C), alcanilo(2-6C)-alquilo(1-6C) o alcoxi(1-6C)carbonil-alquilo(1-6C), o de un grupo de la fórmula:



50 en la que Q⁵ se selecciona de arilo, heteroarilo o heterocíclico, cuyo grupo Q⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), amino, alquilo(1-6C)amino y di-[alquilo(1-6C)]amino,

y donde cualquiera de los grupos CH₂ o CH₃ dentro del grupo Q⁴-Z, excepto los de dentro de un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o alquilo(1-6C),

y cualquier grupo heterociclilo dentro del grupo Q⁴-Z lleva opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo;

5 **15.** Un compuesto de pirazolopirimidina según la reivindicación 14, en el que Q⁴ se selecciona de fenilo y un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo heteroarilo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre,

10 y donde Q⁴ lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxilo, formilo, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, alquilo(1-6C), alquenoilo(2-8C), alquinoilo(2-8C), alcoxi(1-6C), alquenoil(2-6C)oxi, alquinoil(2-6C)oxi, alquil(1-6C)tio, alquil(1-6C)sulfinoilo, alquil(1-6C)sulfonoilo, alquil(1-6C)amino, di-[alquil(1-6C)]amino, alcoxi(1-6C)carbonilo, N-alquil(1-6C)carbamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]carbamoilo, alcanoil(2-6C), alcanoil(2-6C)oxi, alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)-alcanoil(2-6C)amino, N-alquil(1-6C)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(1-6C)]sulfamoilo, alcano(1-6C)sulfonilamino y N-alquil(1-6C)-alcano(1-6C)sulfonilamino,

15 y donde cualquiera de los grupos CH₂ o CH₃ dentro del grupo Q⁴-Z, excepto los de dentro de un grupo arilo o heteroarilo, llevan opcionalmente sobre cada uno de dichos grupos CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o alquilo(1-6C).

20 **16.** Un compuesto de pirazolopirimidina según la reivindicación 14 o 15, en el que Q⁴ se selecciona de fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,3-tiazolilo, 1*H*-imidazolilo, 1*H*-pirazolilo, 1,3-oxazolilo e isoxazolilo,

25 y donde Q⁴ lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, 2-propinilo, metiltio, metilsulfinoilo, metilsulfonoilo, acetilo, propionilo, metilamino, etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-metil-N-etilamino metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, acetoxi, acetamido, fluorometilo, 2-fluoroetilo, clorometilo, 2-cloroetilo, hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, cianometilo, 2-cianoetilo, carboximetilo, 2-carboximetilo, aminometilo, metilaminometilo, etilaminometilo, N,N-dimetilaminometilo, N,N-dietilaminometilo, N-metil-N-etilaminometilo, 2-aminoetilo, 2-(metilamino)etilo, 2-(etilamino)etilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 2-(N,N-dietilamino)etilo, 2-(N-metil-N-etilamino)etilo, carbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo y N,N-dimetilcarbamoilmetilo.

30 **17.** Un compuesto de pirazolopirimidina según una cualquiera o más de las reivindicaciones 14 a 16, en el que Q⁴ se selecciona de fenilo y piridinilo y donde Q⁴ lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, metoxi y etoxi.

18. Un compuesto de pirazolopirimidina según la reivindicación 17, en el que Q⁴ se selecciona de fenilo, 3-fluorofenilo, piridin-2-ilo y 6-metilpiridin-3-ilo.

35 **19.** Un compuesto de pirazolopirimidina según una cualquiera o más de las reivindicaciones precedentes, en el que Z se selecciona de O y OC(R¹²)₂, donde cada R¹² es, independientemente, hidrógeno o alquilo(1-3C).

20. Un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I seleccionado de uno o más de los siguientes:

40 2-[[4-((3-cloro-4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etanol;
 2-[[4-((4-((3-fluorobencil)oxi)-3-metilfenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etanol;
 2-[[4-((4-((3-fluorobencil)oxi)-3-metoxifenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etanol;
 2-[[4-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etanol;
 2-[[4-((3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etanol;
 2-[[4-((3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etanol;
 2-[[4-((3-metoxi-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etanol;
 2-[[4-((3-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etanol;
 45 2-[[4-((3-cloro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etanol;
 2-[[4-((3-fluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etanol;
 3-[[4-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]propan-1-ol;
 3-(2-cloroetoxi)-N-{3-cloro-4-((3-fluorobencil)oxi)fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 3-(2-cloroetoxi)-N-{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 50 3-(2-cloroetoxi)-N-{3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 3-(2-cloroetoxi)-N-{3-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 3-(2-cloroetoxi)-N-{3-cloro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 3-(3-cloropropoxi)-N-{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 metanosulfonato de 2-[[4-((3-metoxi-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etilo;
 55 metanosulfonato de 2-[[4-((3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etilo;
 metanosulfonato de 2-[[4-((3-fluoro-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etilo;
 metanosulfonato de 2-[[4-((4-((3-fluorobencil)oxi)-3-metilfenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)oxi]etilo;

metanosulfonato de 2-[[4-({3-fluorobencil)oxi]-3-metoxifenil]amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etilo;

N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-(2-pirrolidin-1-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-[2-(metilamino)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

4-{2-[[4-({3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil]piperazin-2-ona;

N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-(2-morfolin-4-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

2-[[2-[[4-({3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil]etil]amino]etanol;

N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

((2*R*)-1-{2-[[4-({3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil]pirrolidin-2-il]metanol;

((2*S*)-1-{2-[[4-({3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil]pirrolidin-2-il]metanol;

1-{2-[[4-({3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil]piperidin-4-ol;

2,2'-({2-[[4-({3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil]imino)dietanol;

3-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

(3*S*)-1-{2-[[4-({3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil]pirrolidin-3-ol;

(3*R*)-1-{2-[[4-({3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil]pirrolidin-3-ol;

2-((2-[[4-({3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil]amino)etanol;

N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-(2-piperazin-1-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

N-{3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-3-(2-pirrolidin-1-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

4-(2-[[4-({3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil]piperazin-2-ona;

N-{3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-3-(2-morfolin-4-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

N-{3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

[(2*R*)-1-(2-[[4-({3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil]pirrolidin-2-il]metanol;

[(2*S*)-1-(2-[[4-({3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil]pirrolidin-2-il]metanol;

1-(2-[[4-({3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil]piperidin-4-ol;

3-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-*N*-{3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

(2*S*)-1-(2-[[4-({3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil]pirrolidin-2-ol;

(2*R*)-1-(2-[[4-({3-metil-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil]pirrolidin-2-ol;

N-{3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-3-(2-morfolin-4-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

N-{3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-3-(2-pirrolidin-1-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

N-{3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

1-(2-[[4-({3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil]piperidin-4-ol;

3-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-*N*-{3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

[(2*R*)-1-(2-[[4-({3-fluoro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil]pirrolidin-2-il]metanol;

N-{3-fluoro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-3-(2-pirrolidin-1-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

N-{3-fluoro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

1-(2-[[4-({3-fluoro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil]piperidin-4-ol;

N-{3-fluoro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}-3-(2-morfolin-4-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3-[2-(metilamino)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3-(2-pirrolidin-1-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

1-(2-[[4-({3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil]piperidin-4-ol;

N-{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}-3-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

N-{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}-3-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

1-{3-[[4-({3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]propil]piperidin-4-ol;

3-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

N-{3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

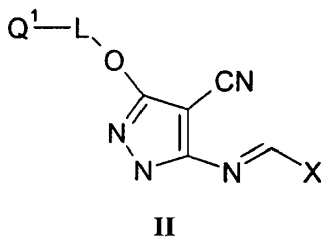
((2*R*)-1-{3-[[4-({3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]propil]pirrolidin-2-il]metanol;

- N-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-(2-pirrolidin-1-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-*N*-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 1-{2-[(4-{[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino})-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}piperidin-4-ol;
 5 N-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-(2-morfolin-4-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-[3-metoxi-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-(2-pirrolidin-1-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-[3-metoxi-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 1-{2-[(4-{[3-metoxi-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino})-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}piperidin-4-ol;
 ((2*R*)-1-{2-[(4-{[3-metoxi-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino})-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}pirrolidin-2-
 10 il)metanol;
N-{4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metoxifenil}-3-(2-pirrolidin-1-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-{4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metoxifenil}-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 1-(2-{[4-({[3-fluorobencil)oxi]-3-metoxifenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}piperidin-4-ol;
 [(2*R*)-1-(2-{[4-({[3-fluorobencil)oxi]-3-metoxifenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}pirrolidin-2-
 15 il)metanol;
N-{4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metilfenil}-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 1-(2-{[4-({[3-fluorobencil)oxi]-3-metilfenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}piperidin-4-ol;
 [(2*R*)-1-(2-{[4-({[3-fluorobencil)oxi]-3-metilfenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}pirrolidin-2-
 20 il)metanol;
N-{2-[(4-{[3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}-2-hidroxi-*N*-
 metilacetamida;
N-{2-[(4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino})-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}-2-hidroxi-*N*-
 metilacetamida;
 25 *N*-{2-[(4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino})-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}-*N*-(2-hidroxi)etil}-
 acetamida;
 4-{2-[(4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino})-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}morfolin-3-ona;
 3-{2-[(4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino})-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}-1,3-oxazolidin-2-
 ona;
 2-{2-[(4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino})-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}-1*H*-isoindol-
 1,3(2*H*)-diona;
 30 3-(2-aminoetoxi)-*N*-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 1-{2-[(4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino})-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}pirrolidin-2-ona;
 3-{2-[(4-{[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino})-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}imidazolidin-2,4-
 diona;
 ((2*R*)-1-{2-[(4-{[3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino})-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}pirrolidin-2-
 35 il)metanol;
N-[3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-(2-pirrolidin-1-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-[3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 1-{2-[(4-{[3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]amino})-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}piperidin-4-ol;
 40 *N*-[3-etil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-(2-morfolin-4-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-[3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]-3-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-[3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]-3-[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-
 45 amina;
N-[3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]-3-[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-
 amina;
N-[3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]-3-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-
 amina;
 [(2*R*)-1-(2-{[4-({[3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}pirrolidin-2-
 50 il)metanol];
N-[3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]-3-[2-[(2*R*)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-
d]pirimidin-4-amina;
 2-[(2-[(4-({[3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil}amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}(metil)-
 amino]etanol];
N-[3-cloro-4-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]fenil]-3-(2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etoxi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-
 55 amina;
N-{4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metilfenil}-3-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 2-[(4-[(benciloxi)-3-metilfenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etanol;
 metanosulfonato de 2-[(4-[(benciloxi)-3-metilfenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etilolo;
N-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 60 *N*-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]-3-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 1-{2-[(4-({[4-(benciloxi)-3-metilfenil]amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il]oxi]etil}etil}piperidin-4-ol;
N-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]-3-(2-morfolin-4-iletoksi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

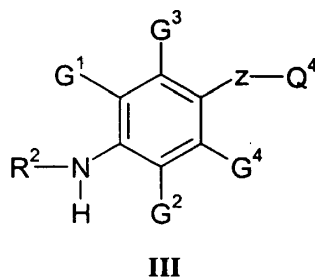
N-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]-3-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 N-[4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metilfenil]-3-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 N-[4-[(3-fluorobencil)oxi]-3-metilfenil]-3-[2-(4-metoxipiperidin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 N-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-3-[2-(4-metoxipiperidin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina; y
 N-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]-3-[2-(4-metoxipiperidin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

- 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 20, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 22. Un producto farmacéutico que comprende un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 20, y un agente antitumoral adicional para el tratamiento conjunto del cáncer.
23. Un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 20, para uso como un medicamento.
- 15 24. Un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 20, para uso en la producción de un efecto anti-proliferativo cuyo efecto se produce sólo o en parte por la inhibición del receptor tirosina-cinasa erbB2 en un animal de sangre caliente tal como el hombre.
- 20 25. Un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 20, para uso en la producción de un efecto inhibidor del receptor tirosina-cinasa erbB2 en un animal de sangre caliente tal como el hombre.
26. Un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 20, para uso en la producción de un efecto inhibidor selectivo del receptor tirosina-cinasa erbB2 en un animal de sangre caliente tal como el hombre.
- 25 27. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1, que comprende:

(a) la reacción de un compuesto de la fórmula II:



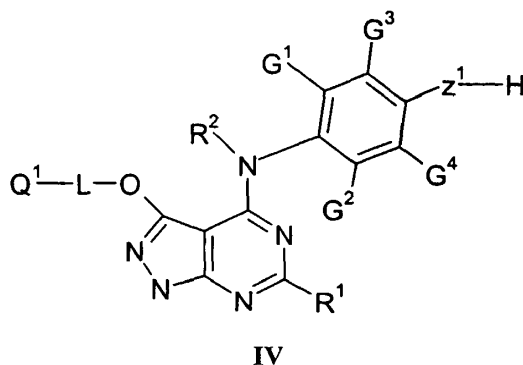
- 30 en la que X representa -NR₂ o -OR y R representa alquilo(1-6C), y Q¹ y L tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que se protege cualquier grupo funcional si fuera necesario, con una anilina de la fórmula III:



en la que R^2 , G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , Z y Q^4 tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que se protege cualquier grupo funcional si fuera necesario;

o

- 5 (b) para la preparación de aquellos compuestos de la fórmula I en la que Z es $OC(R^{12})_2$, $SC(R^{12})_2$ o $N(R^{12})C(R^{12})_2$, la reacción de un compuesto de la fórmula IV:



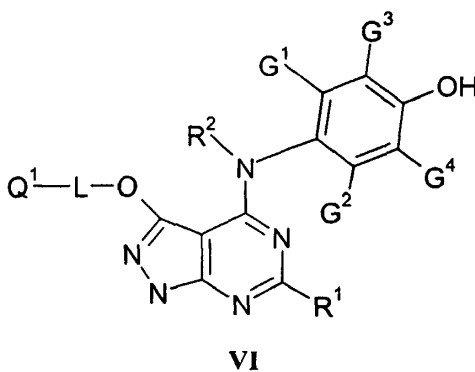
en la que Z^1 es O, S o $N(R^{12})$ y R^1 , R^2 , R^{12} , L, Q^1 , G^1 , G^2 , G^3 y G^4 tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que se protege cualquier grupo funcional si fuera necesario, con un compuesto de la fórmula V:



en la que Lg^1 es un grupo desplazable adecuado y Q^4 y R^{12} tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que se protege cualquier grupo funcional si fuera necesario;

o

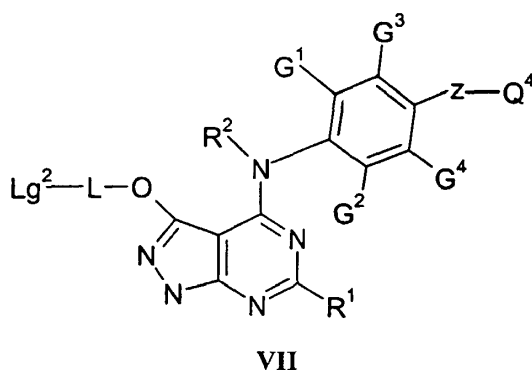
- 15 (c) para la preparación de aquellos compuestos de la fórmula I en la que Z es O y Q^4 es 2-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 2-pirazinilo o 3-piridazinilo, la reacción de un compuesto de la fórmula VI:



en la que R^1 , R^2 , Q^1 , L, G^1 , G^2 , G^3 y G^4 tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que se protege cualquier grupo funcional si fuera necesario, con 2-bromopiridina, 4-bromopiridina, 2-cloropirimidina, 4-cloropirimidina, 2-cloropirazina o 3-cloropiridazina;

- 20 o

(d) para la preparación de aquellos compuestos de la fórmula I en la que Q^1 es un grupo de la sub-fórmula (i) como se ha definido en la reivindicación 1, la reacción de un compuesto de la fórmula VII:



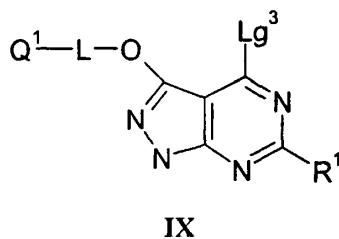
en la que Lg^2 es un grupo desplazable adecuado y R^1 , R^2 , L , G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , Z y Q^4 , tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que se protege cualquier grupo funcional si fuera necesario, con una amina de la fórmula **VIII**:



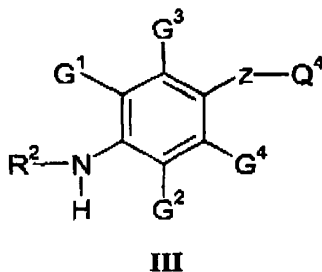
en la que R^5 y R^6 tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que se protege cualquier grupo funcional si fuera necesario;

o

(e) la reacción de un compuesto de la fórmula **IX**:

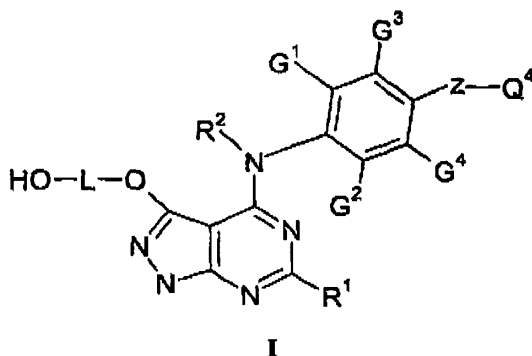


10 en la que Lg^3 es un grupo desplazable adecuado y R^1 , Q^1 y L tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que se protege cualquier grupo funcional si fuera necesario, con una anilina de la fórmula **III**:



15 en la que R^2 , G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , Z y Q^4 tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que se protege cualquier grupo funcional si fuera necesario; o

(f) la reacción de un compuesto de la fórmula I en la que Q^1 es hidroxilo:



en la que R^1 , R^2 , L , G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , Z y Q^4 , tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que se protege cualquier grupo funcional si fuera necesario, con un nucleófilo adecuado para la reacción de Mitsunobu donde se protege cualquier grupo funcional si fuera necesario;

5 y después, si fuera necesario:

(i) convertir un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I en otro compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I; y/o

(ii) separar cualquier grupo protector que esté presente por medios convencionales; y/o

(iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable..

10 **28.** Un compuesto de pirazolopirimidina de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de un cáncer.