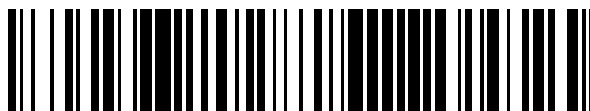


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 087**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/54 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.04.2007 PCT/JP2007/059416**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.11.2007 WO07126128**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2007 E 07742851 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2017278**

54 Título: **Derivado de dihidropirazolopirimidinona**

30 Prioridad:

27.04.2006 JP 2006124208

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.04.2017

73 Titular/es:

**MSD K.K. (100.0%)
 Kitanomaru Square 1-13-12 Kudankita
 Chiyoda-ku, Tokyo 102-8667, JP**

72 Inventor/es:

**SAKAMOTO, TOSHIHIRO;
 SUNAMI, SATOSHI;
 YAMAMOTO, FUYUKI;
 NIIYAMA, KENJI;
 BAMBA, MAKOTO;
 TAKAHASHI, KEIJI;
 FURUYAMA, HIDETOMO;
 GOTO, YASUHIRO;
 SAGARA, TAKESHI;
 OTSUKI, SACHIE;
 NISHIBATA, TOSHIHIDE;
 YOSHIZUMI, TAKASHI y
 HIRAI, HIROSHI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 609 087 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

Derivado de dihidropirazolopirimidinona

5 **Campo técnico**

La presente invención es útil en el campo de la medicina. Más precisamente, los derivados de dihidropirazolopirimidinona de la invención son útiles en el campo del tratamiento de diversos cánceres como inhibidor de cinasas, especialmente como un inhibidor de la cinasa Weel.

10

Antecedentes de la técnica

Las células tienen un mecanismo de punto de control de manera que, cuando el ADN está dañado, las células detienen temporalmente el ciclo celular y reparan el ADN dañado (*Cell Proliferation*, Vol. 33, págs. 261-274). En aproximadamente la mitad de los cánceres humanos, un gen supresor del cáncer, p53, está mutado o agotado y de este modo las células pierden la función de punto de control de G1 de las mismas. Sin embargo, dichas células cancerosas todavía mantienen la función de punto de control de G2 restante en las mismas, que se considera que es un factor de reducción de la sensibilidad de las células a agentes antineoplásicos activos frente al ADN y a las radiaciones.

20

Una cinasa Weel es una tirosina cinasa que participa en el punto de control de G2 de un ciclo celular. Weel fosforila la tirosina 15 de Cdc2(Cdk1) que participa en el progreso a la fase M desde la fase G2 en un ciclo celular, inactivando de este modo Cdc2 y deteniendo temporalmente el ciclo celular en la fase G2 (*The EMBO Journal*, Vol. 12, págs. 75-85). En consecuencia, en las células cancerosas que han perdido la función de p53 en las mismas, se considera que la función de punto de control de G2 por Weel es importante para reparar el ADN dañado a fin de eludir la muerte celular. Hasta ahora, se ha informado de que la reducción de la expresión de Weel mediante interferencia de ARN o la inhibición de Weel mediante compuestos puede incrementar la sensibilidad de las células cancerosas a la adriamicina, los rayos X y los rayos gamma (*Cancer Biology & Therapy*, Vol. 3, págs. 305-313; *Cancer Research*, Vol 61, págs. 8211-8217). A partir de lo anterior, se considera que un inhibidor de Weel puede inhibir la función de punto de control de G2 de las células cancerosas con p53 agotado, mejorando de este modo la sensibilidad de las células a los agentes antineoplásicos activos frente al ADN y a las radiaciones.

25

30

Como inhibidores de bajo peso molecular de la cinasa Weel, por ejemplo, se conocen los compuestos descritos en la Solicitud de los EE.UU. 2005/0250836, el documento WO2003/091255, *Cancer Research*, Vol. 61, págs. 8211-8217 o *Bioorg Med. Chem. Lett.*, Vol. 15, págs. 1931-1935. Sin embargo, los compuestos descritos en estas referencias difieren bastante de los compuestos de la invención en el punto de sus estructuras.

35

Por otra parte, el documento WO2004/056786 o el documento WO2005/021532 o el documento WO2006/091737 desvelan diversos compuestos tales como dihidropirazolopiridinas que son relativamente similares a los compuestos de la invención en el punto de sus cadenas principales. Sin embargo, estas referencias no describen concretamente ni señalan ningún efecto inhibitor de la cinasa Weel de esos compuestos, así como los compuestos de la invención.

40

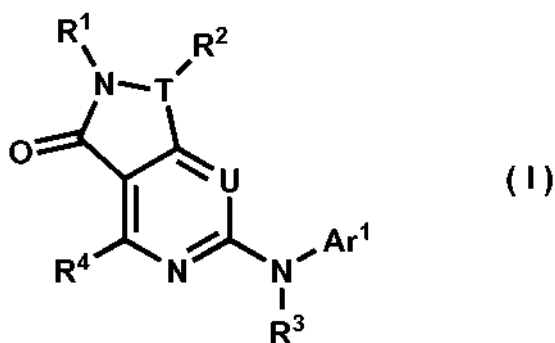
Divulgación de la invención

Un objeto de la invención es proporcionar un agente antineoplásico novedoso que tiene un efecto inhibitor de cinasas, especialmente un efecto inhibitor de la cinasa Weel.

45

Como resultado de estudios asiduos, los presentes inventores han descubierto que los compuestos de la siguiente fórmula general (I) tienen un excelente efecto inhibitor de cinasas, especialmente un excelente efecto inhibitor de la cinasa Weel y han completado la presente invención:

50



en la que;

55 T y U son ambos átomos de nitrógeno;

- Ar¹ es un grupo arilo o un grupo heteroaromático, que puede tener un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo hidroxi-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcanoilo inferior, un grupo hidroxi-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, un grupo hidroxi-alquilcarbamoilo inferior, un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior y un grupo de -Q¹-A¹-Q²-A²(R^{1a})R^{1b};
- 5 A¹ es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o es un grupo imino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior;
- A² es un átomo de nitrógeno, o es un grupo metino o 1-vinil-2-ilideno opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxi-alquilo inferior;
- 10 Q¹ es un enlace sencillo, un grupo carbonilo o un grupo metileno opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior;
- Q² es un enlace sencillo, o un grupo etileno opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior;
- R^{1a} y R^{1b} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxi-alquilo inferior, o forman juntos un grupo alquileo inferior en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo, un grupo vinileno o un grupo de -N(R^{1c})-, y/o sustituidos con un grupo hidroxilo o un grupo alquilo inferior;
- 15 R^{1c} es un átomo de hidrógeno, un grupo alqueno inferior o un grupo de -Q³-A³(R^{1d})R^{1e};
- A³ es un átomo de nitrógeno, o es un grupo metino o 1-vinil-2-ilideno opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxi-alquilo inferior;
- 20 Q³ es un enlace sencillo o un grupo alquileo inferior, en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo carbonilo, un grupo sulfinilo o un grupo sulfonilo, y/o sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo inferior;
- 25 R^{1d} y R^{1e} son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxi-alquilo inferior, o forman juntos un grupo alquileo inferior en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo, un grupo vinileno o un grupo de -N(R^{1f})-, y/o sustituidos con un grupo hidroxilo o un grupo alquilo inferior;
- 30 R^{1f} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alqueno inferior o un grupo alcanoilo inferior;
- R¹ es un grupo alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alquino inferior o un grupo ciclo-alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, o es un grupo arilo, un grupo aralquilo o un grupo heteroaromático que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo alquilo inferior;
- 35 R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquileo inferior o un grupo alquino inferior, o es un grupo arilo, un grupo aralquilo o un grupo heteroaromático que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo de -Q⁴-A⁴(R^{1g})R^{1h} y un grupo de -Q⁵-Ar^a, en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquilo inferior, el grupo alqueno inferior o el grupo alquino inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo o un grupo de -N(R¹ⁱ)- y/o sustituidos con un átomo de halógeno;
- 40 A⁴ es un átomo de nitrógeno, o es un grupo metino opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxi-alquilo inferior;
- 45 Ara es un grupo arilo o un grupo heteroaromático, que puede tener un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo hidroxi-alquilo inferior y un grupo alcoxi inferior;
- Q⁴ es un enlace sencillo o un grupo alquileo inferior, en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno o un grupo carbonilo y/o sustituidos con un grupo alquilo inferior;
- 50 Q⁵ es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo carbonilo o un grupo alquileo inferior, en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo carbonilo y/o sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior;
- 55 R^{1g} y R^{1h} son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior, un grupo alcanoilo inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior o un grupo alquilsulfonilo inferior, o forman juntos un grupo alquileo inferior, en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo o un grupo de -N(R^{1j})- y/o sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior;
- 60 R¹ⁱ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo halo-alquilo inferior;
- R^{1j} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;
- R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;
- R⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo de -N(R^{1k})R^{1m};
- 65 R^{1k} y R^{1m} son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

con la condición de que se excluyan los compuestos en los que R¹ es un grupo metilo y R² es un grupo fenilo no sustituido.

5 Los compuestos (I) de la invención tienen un efecto inhibidor de cinasa, especialmente un efecto inhibidor de cinasa Weel, y por tanto son útiles como remedios para diversos cánceres, tales como cáncer de cerebro, cáncer cervicocerebral, cáncer esofágico, cáncer de tiroides, cáncer de células pequeñas, cáncer de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de vesícula biliar/vía biliar, cáncer de hígado, cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer ovárico, coriocarcinoma, cáncer del cuerpo uterino, cáncer uterocervical, cáncer renal de pelvis/uréter, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de testículos, 10 cáncer fetal, cáncer de Wilms, cáncer de piel, melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, tumos de Ewing, sarcoma de partes blandas, leucemia agua, leucemia linfática crónica, leucemia mielocítica crónica, linfoma de Hodgkin.

15 En particular, los compuestos (I) de la invención son útiles como remedios, por ejemplo, para cáncer de pecho, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer de ovario, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mielocítica crónica, linfoma de Hodgkin.

20 La invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), sus sales y ésteres, así como a sus métodos de producción y su uso.

Los significados de los términos usados en la presente descripción se describen a continuación y la invención se describe con mayor detalle más adelante en el presente documento.

25 "Átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

"Grupo alquilo inferior" significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo *sec*-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo.

30 "Grupo halo-alquilo inferior" significa el grupo alquilo inferior mencionado anteriormente en el que cualquier posición sustituible está sustituida con uno o dos o más, preferiblemente de 1 a 3, átomos de halógeno mencionados anteriormente, iguales o diferentes, incluyendo, por ejemplo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 1,2-difluoroetilo, un grupo clorometilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 1,2-dicloroetilo, un grupo bromometilo, un grupo yodometilo.

35 "Grupo hidroxialquilo inferior" significa el grupo alquilo inferior mencionado anteriormente en el que cualquier posición sustituible está sustituida con uno o dos o más, preferiblemente 1 o 2 grupos hidroxilo, incluyendo, por ejemplo, un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 1-hidroxi-1-metiletilo, un grupo 1,2-dihidroxietilo, un grupo 3-hidroxipropilo.

40 "Grupo alcoxi inferior" significa un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo *sec*-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo *terc*-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo isopentiloxi, un grupo hexiloxi, un grupo isohexiloxi.

45 "Grupo alcanoil inferior" significa un grupo alcanoil que tiene el grupo alquilo inferior mencionado anteriormente, o es decir, un grupo alcanoil que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo valerilo, un grupo isovalerilo, un grupo pivaloil.

50 "Grupo hidroxialquilamino inferior" significa un grupo amino mono o disustituido, preferiblemente monosustituido con el grupo hidroxialquilo inferior mencionado anteriormente, incluyendo, por ejemplo, un grupo hidroximetilamino, un grupo 2-hidroxietilamino, un grupo 1-hidroxi-1-metiletilamino, un grupo 1,2-dihidroxietilamino, un grupo 3-hidroxipropilamino.

55 "Grupo hidroxialquilcarbamoilo inferior" significa un grupo carbamoilo mono o disustituido, preferiblemente monosustituido con el grupo hidroxialquilo inferior mencionado anteriormente, incluyendo, por ejemplo, un grupo hidroximetilcarbamoilo, un grupo 2-hidroxietilcarbamoilo, un grupo 1-hidroxi-1-metiletilcarbamoilo, un grupo 1,2-dihidroxietilcarbamoilo, un grupo 3-hidroxipropilcarbamoilo.

60 "Grupo arilo" incluye, por ejemplo, un grupo fenilo, un grupo naftilo.

65 "Grupo heteroaromático" significa un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 miembros o de 6 miembros que tiene uno o dos o más, preferiblemente de 1 a 3, heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre un grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre; o un grupo heterocíclico aromático cíclico condensado formado a través de la condensación de dicho grupo heterocíclico monocíclico aromático y el grupo arilo mencionado anteriormente, o a través de la condensación de tales grupos heterocíclicos aromático monocíclicos,

- iguales o diferentes; e incluye, por ejemplo, un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo 1,2,3-tiadiazolilo, un grupo 1,2,4-tiadiazolilo, un grupo 1,3,4-tiadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo 1,2,4-triazinilo, un grupo 1,3,5-triazinilo, un grupo indolilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzoisoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoisotiazolilo, un grupo indazolilo, un grupo purinilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo ftalazinilo, un grupo naftiridinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo cinolinilo, un grupo pteridinilo, un grupo pirido[3,2-b]piridilo.
- "Grupo alquileo inferior " significa un grupo alquileo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo trimetileno, un grupo tetrametileno, un grupo pentametileno, un grupo hexametileno.
- "Grupo alqueno inferior" significa un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, un grupo vinilo, un grupo 1-propenilo, un grupo alilo, un grupo isopropenilo, un grupo 3-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 1-metil-2-propenilo, un grupo 1-metil-1-propenilo, un grupo 1-etil-1-etenilo, un grupo 2-metil-2-propenilo, un grupo 2-metil-1-propenilo, un grupo 3-metil-2-butenilo, un grupo 4-pentenilo.
- "Grupo alquinilo inferior" significa un grupo alquinilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo 3-butinilo, un grupo 2-butinilo, un grupo 1-butinilo, un grupo 1-metil-2-propinilo, un grupo 1-etil-2-propinilo, un grupo 1-metil-2-butinilo, un grupo 4-pentinilo.
- "Grupo cicloalquilo inferior " significa un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo.
- "Grupo aralquilo " significa el grupo alquilo mencionado anteriormente en el que cualquier posición sustituible está sustituida con uno o dos o más, preferiblemente un grupo arilo mencionado anteriormente, incluyendo, por ejemplo, un grupo bencilo, un grupo 1-feniletilo, un grupo fenetilo, un grupo 1-naftilmetilo, un grupo 2-naftilmetilo.
- "Grupo alcoxi inferior-alquilo inferior " significa el grupo alquilo inferior mencionado anteriormente en el que cualquier posición sustituible está sustituida con uno o dos o más, preferiblemente 1 o 2, grupos alcoxi inferior mencionados anteriormente, iguales o diferentes, incluyendo, por ejemplo, un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo 2-etoxietilo, un grupo 1-metoxi-1-metiletilo, un grupo 1,2-dimetoxietilo, un grupo 3-metoxipropilo.
- "Grupo alcoxycarbonilo inferior" significa un grupo alcoxycarbonilo que tiene el grupo alcoxi inferior mencionado anteriormente, o es decir, un grupo alcoxycarbonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo, un grupo isopropoxycarbonilo, un grupo butoxycarbonilo, un grupo isobutoxycarbonilo, un grupo *terc*-butoxycarbonilo, un grupo pentiloxycarbonilo.
- "Grupo alquilsulfonilo inferior" significa un grupo alquilsulfonilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo butilsulfonilo, un grupo *sec*-butilsulfonilo, un grupo isobutilsulfonilo, un grupo *terc*-butilsulfonilo, un grupo pentilsulfonilo, un grupo isopentilsulfonilo, un grupo hexilsulfonilo, un grupo isohexilsulfonilo.
- "Sales" de los compuestos de la invención significa normalmente, sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, cuando los compuestos tienen un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo o un grupo ácido heterocíclico, tal como un grupo tetrazolilo, entonces estos pueden formar sales de adición de bases en el grupo carboxilo, el grupo hidroxilo o el grupo ácido heterocíclico; o cuando los compuestos tienen un grupo amino o un grupo heterocíclico básico, entonces pueden formar sales de adición de ácidos en el grupo amino el grupo heterocíclico básico.
- Las sales de adición de bases incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio, sale de magnesio; sales de amonio; y sales de amina orgánica, tales como sales de trimetilamina, sales de trietilamina, sales de dicitlohexilamina, sales de etanolamina, sales de dietanolamina, sales de trietanolamina, sales de procaína, sales de N,N'-dibenciletilendiamina.
- Las sales de adición de ácidos incluyen, por ejemplo, sales de ácido inorgánico, tales como clorhidratos, sulfonatos, nitratos, fosfatos, percloratos; sales de ácido orgánico, tales como maleatos, fumaratos, tartratos, citratos, ascorbatos, trifluoroacetatos; y sulfonatos, tales como metanosulfonatos, isetionatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos.
- "Ésteres" de los compuestos de la invención significa normalmente ésteres farmacéuticamente aceptables en el grupo carboxilo, si lo hubiera, de los compuestos. Estos incluyen, por ejemplo, ésteres con un grupo alquilo inferior tales

como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo *sec*-butilo, un grupo *tert*-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo; ésteres con un grupo aralquilo, tal como un grupo bencilo, un grupo fenetilo; ésteres con un grupo alquenilo inferior, tales como un grupo alilo, un grupo 2-butenilo; ésteres con un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior, tales como un grupo metoximetilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo 2-etoxietilo; ésteres con un grupo alcanoiloxi inferior-alquilo inferior, tal como un grupo acetoximetilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo 1-pivaloiloxietilo; ésteres con un grupo alcoxycarbonil inferior-alquilo inferior, tales como un grupo metoxycarbonilmetilo, un grupo isopropoxycarbonilmetilo; ésteres con un grupo carboxi-alquilo inferior, tales como un grupo carboximetilo; ésteres con un grupo alcoxycarboniloxi inferior-alquilo inferior, tales como un grupo 1-(etoxycarboniloxi)etilo, un grupo 1-(ciclohexiloxycarboniloxi)etilo; ésteres con un grupo carbamoiloxi-alquilo inferior, tales como un grupo carbamoiloximetilo; ésteres con un grupo ftalidilo; ésteres con un grupo (5-substituted-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, tales como un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.

Para ilustrar los compuestos de la invención más concretamente, a continuación se describen con mayor detalle ejemplos preferidos de los símbolos usados en la fórmula (I) y otros.

Ar¹ es un grupo arilo o un grupo heteroaromático, que puede tener un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcanoilo inferior, un grupo hidroxialquilamino inferior, un grupo carbamoilo, un grupo hidroxialquilcarbamoilo inferior, un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior y un grupo de -Q¹-A¹-Q²-A²(R^{1a})R^{1b}.

"Un grupo arilo o un grupo heteroaromático, que puede tener un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcanoilo inferior, un grupo hidroxialquilamino inferior, un grupo carbamoilo, un grupo hidroxialquilcarbamoilo inferior, un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior y un grupo de -Q¹-A¹-Q²-A²(R^{1a})R^{1b}" significa el grupo heteroaromático o grupo arilo sin sustituir mencionado anteriormente, o el grupo heteroaromático o grupo arilo mencionado anteriormente que tiene un sustituyente en cualquier posición adecuada del mismo y en el que el sustituyente puede ser uno o dos o más, preferiblemente 1 o 2, sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcanoilo inferior, un grupo hidroxialquilamino inferior, un grupo carbamoilo, un grupo hidroxialquilcarbamoilo inferior, un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior y un grupo de -Q¹-A¹-Q²-A²(R^{1a})R^{1b}.

El átomo de halógeno para el sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro.

El grupo alquilo inferior para el sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metilo, grupo etilo.

El grupo halo-alquilo inferior para el sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo.

El grupo hidroxialquilo inferior para el sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo.

El grupo alcoxi inferior para el sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metoxi, un grupo etoxi.

El grupo alcanoilo inferior para el sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un grupo acetilo.

El grupo hidroxialquilamino inferior para el sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un grupo hidroximetilamino, un grupo 2-hidroxietilamino.

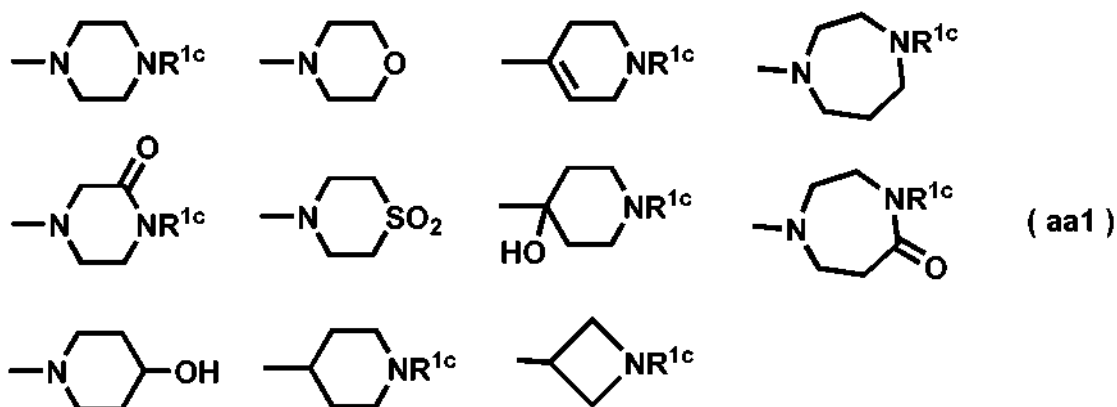
El grupo hidroxialquilcarbamoilo inferior para el sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un grupo hidroximetilcarbamoilo, un grupo 2-hidroxietilcarbamoilo.

El "grupo heteroaromático opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior" para el sustituyente significa el grupo aromático no sustituido mencionado anteriormente, o el grupo heteroaromático mencionado anteriormente que tiene uno o dos o más, preferiblemente uno o dos, de los grupos alquilo inferiores mencionados anteriormente en cualquiera de las posiciones adecuadas de los mismos, y es, por ejemplo, preferiblemente un grupo 4-metil-1-imidazolilo, un grupo 1-metil-4-pirazolilo.

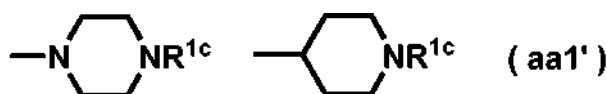
En el grupo de -Q¹-A¹-Q²-A²(R^{1a})R^{1b} para el sustituyente, A¹ es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o es un grupo imino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior; A² es un átomo de nitrógeno, o es un grupo metino o 1-vinil-2-ilideno opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxialquilo inferior; Q¹ es un enlace sencillo, un grupo carbonilo o un grupo metileno opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior; Q² es un enlace sencillo o un grupo etileno opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior; R^{1a} y R^{1b} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxialquilo inferior.

inferior o forman juntos un grupo alquileo inferior en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfínico, un grupo sulfónico, un grupo carbonilo, un grupo vinílico o un grupo de $-N(R^{1c})-$ y/o sustituidos con un grupo hidroxilo o un grupo alquilo inferior.

- 5 El "grupo imino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior" para A^1 significa un grupo iminio no sustituido, o un grupo imino sustituido con el grupo alquilo inferior mencionado anteriormente, en el que el grupo alquilo inferior para el sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metilo, grupo etilo.
- 10 El "grupo metino o 1-vinil-2-ilideno opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxialquilo inferior" para A^2 significa un grupo metino no sustituido o 1-vinil-2-ilideno, o un grupo metino o 1-vinil-2-ilideno que tiene un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior y un grupo hidroxialquilo inferior.
- 15 El grupo alquilo inferior para el sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo.
El grupo hidroxialquilo inferior para el sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo.
- 20 El sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un grupo hidroxilo.
El "grupo metileno opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior" para Q^1 significa un grupo metileno no sustituido, o un grupo metileno sustituido con uno o dos grupos alquilo inferiores mencionados anteriormente, iguales o diferentes.
- 25 El grupo alquilo inferior para el sustituyente es preferiblemente un grupo metilo.
El "grupo etileno opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior" para Q^2 significa un grupo etileno no sustituido o un grupo etileno sustituido con uno o dos o más grupos alquilo inferior mencionados anteriormente, iguales o diferentes, preferiblemente 1 o 2 en cualquier posición sustituible de los mismos.
- 30 El grupo alquilo inferior para el sustituyente es preferiblemente un grupo metilo.
El grupo alquilo inferior para R^{1a} o R^{1b} es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo.
- 35 El grupo hidroxialquilo inferior para R^{1a} o R^{1b} es, por ejemplo, preferiblemente un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo.
- 40 El grupo alquileo inferior que R^{1a} y R^{1b} forman juntos es, por ejemplo, preferiblemente un grupo trimetileno, un grupo tetrametileno, un grupo pentametileno, un grupo hexametileno. Cuando " A^2 " al que están enlazados es un átomo de nitrógeno, entonces ellos pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno, un grupo 1-azetidínico, un grupo 1-pirrolidínico, un grupo piperidino, un grupo perhidro-1H-azepin-1-ilo. Cuando " A^2 " es un grupo metino, entonces ellos forman, junto con el grupo metino, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo. Cuando " A^2 " es un grupo 1-vinil-2-ilideno, entonces ellos forman, junto con el grupo 1-vinil-2-ilideno, un grupo 1-ciclopentenilo, un grupo 1-ciclohexenilo, un grupo 1-cicloheptenilo, un grupo 1-ciclooctenilo. Por encima de todo, son más preferidos un grupo 1-pirrolidínico, un grupo piperidino, un grupo perhidro-1H-azepin-1-ilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo 1-ciclohexenilo.
- 45
- 50 Uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfínico, un grupo sulfónico, un grupo carbonilo, un grupo vinílico o un grupo de $-N(R^{1c})-$, y/o sustituidos con un grupo hidroxilo o un grupo alquilo inferior. Los ejemplos de los grupos reemplazados o sustituidos se seleccionan preferiblemente entre la siguiente fórmula (aa1):



Sobre todo, los ejemplos de los grupos se seleccionan más preferiblemente entre la siguiente fórmula (aa1'):



5

R^{1c} en el grupo de -N(R^{1c})- es un átomo de hidrógeno, un grupo alqueno inferior o un grupo de -Q³-A³(R^{1d})R^{1e}.

El grupo alqueno inferior para R^{1c} es, por ejemplo, preferiblemente un grupo vinilo, un grupo alilo.

10

En el grupo de -Q³-A³(R^{1d})R^{1e} para R^{1c}, A³ es un átomo de nitrógeno, o es un grupo metino o 1-vinil-2-ilideno opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxi-alquilo inferior; Q³ es un enlace sencillo o un grupo alqueno inferior, en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alqueno inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo carbonilo, un grupo sulfinilo o un grupo sulfonilo, y/o sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo inferior; R^{1d} y R^{1e} son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxi-alquilo inferior, o forman juntos un grupo alqueno inferior en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alqueno inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo, un grupo vinileno o un grupo de -N(R^{1f})-, y/o sustituidos con un grupo hidroxilo o un grupo alquilo inferior.

15

20

El "grupo metino o 1-vinil-2-ilideno opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxi-alquilo inferior" para A³ significa un grupo metino sin sustituir o 1-vinil-2-ilideno, o un grupo metino o 1-vinil-2-ilideno que tiene un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior y un grupo hidroxi-alquilo inferior.

25

El grupo alquilo inferior para el sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo.

30

El grupo hidroxi-alquilo inferior para el sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 2-metil-2-hidroxipropilo.

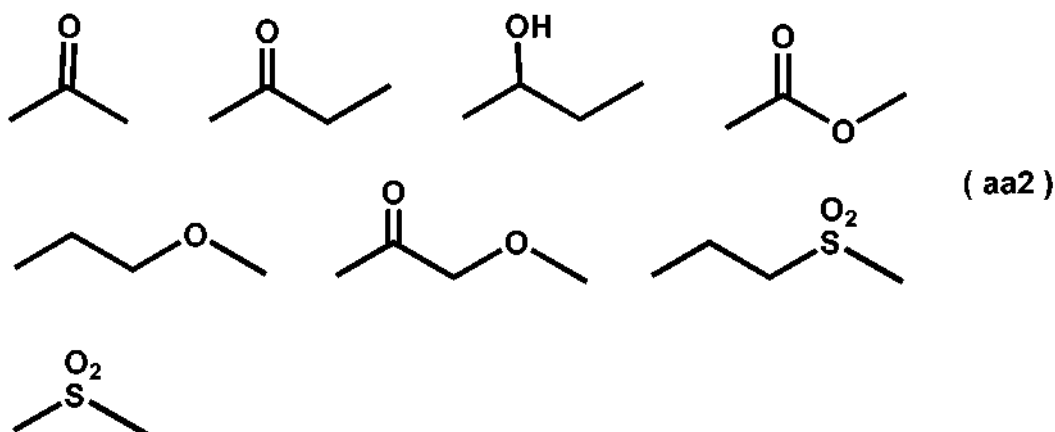
El sustituyente es preferiblemente un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior.

35

El grupo alqueno inferior para Q³ es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo trimetileno.

Uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alqueno inferior para Q³ pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo carbonilo, un grupo sulfinilo o un grupo sulfonilo, y/o sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo inferior. Los ejemplos de los grupos reemplazados o sustituidos se seleccionan preferiblemente entre la siguiente fórmula (aa2):

40



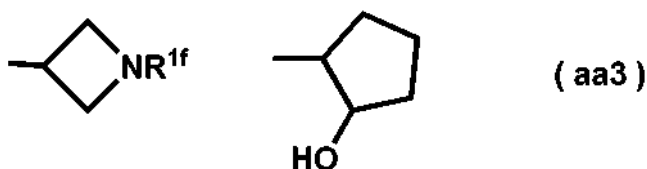
El átomo de halógeno para R^{1d} o R^{1e} es, por ejemplo, preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro.

5 El alquilo inferior para R^{1d} o R^{1e} es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo.

El grupo hidroxi-alquilo inferior para R^{1d} o R^{1e} es, por ejemplo, preferiblemente un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo.

10 El grupo alquileo inferior que para R^{1d} y R^{1e} juntos forman, por ejemplo, preferiblemente un grupo etileno, un grupo trimetileno, un grupo tetrametileno. Cuando "A³" al que están enlazados es un átomo de nitrógeno, entonces ellos forman junto con el átomo de nitrógeno, un grupo 1-aziridinilo, un grupo 1-azetidinitilo, un grupo 1-pirrolidinilo; cuando "A³" es un grupo metino, ellos forman junto con el grupo metino, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo; cuando "A³" es un grupo 1-vinil-2-ilideno, entonces ellos forman junto con el grupo 1-vinil-2-ilideno, un grupo 1-ciclobutenilo, un grupo 1-ciclopentenilo, un grupo 1-ciclohexenilo. Sobre todo, son más preferidos un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo.

20 Uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior mencionado anteriormente pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfinito o un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo, un grupo vinileno o un grupo de $-N(R^{1f})-$ y/o sustituidos con un grupo hidroxilo o un grupo alquilo inferior. Los ejemplos de los grupos reemplazados o sustituidos se seleccionan preferiblemente entre la siguiente fórmula (aa3):



25 R^{1f} en el grupo de $-N(R^{1f})-$ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior o un grupo alcanóilo inferior.

30 El grupo alquilo inferior para R^{1f} es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo.

El grupo halo-alquilo inferior para R^{1f} es, por ejemplo, preferiblemente un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo.

El grupo alquenilo inferior para R^{1f} es, por ejemplo, preferiblemente un grupo alilo.

35 El grupo alcanóilo inferior para R^{1f} es, por ejemplo, preferiblemente un grupo acetilo.

Son realizaciones preferidas del grupo de $-Q^3-A^3(R^{1d})R^{1e}$, por ejemplo, como se indican a continuación:

40 (i) A³ es un grupo metino opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo alquilo inferior, Q³ es un enlace sencillo, y R^{1d} y R^{1e} son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

(ii) A³ es un grupo metino, Q³ es un enlace sencillo o un grupo alquileo inferior, y R^{1d} y R^{1e} forman juntos un grupo alquileo inferior en el que un grupo metileno que constituye el grupo alquileo inferior puede estar reemplazado por un grupo de $-N(R^{1f})-$,

45 (iii) A³ es un grupo metino opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo alquilo inferior, Q³ es un grupo alquileo inferior en el que uno o dos grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo, y/o

sustituídos con un grupo hidroxilo, y R^{1d} y R^{1e} son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo inferior;

(iv) A^3 es un átomo de nitrógeno, Q^3 es un grupo alquileo inferior en el que un grupo metileno que constituye el grupo alquileo inferior está reemplazado por un grupo carbonilo, y R^{1d} y R^{1e} son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; más preferiblemente el (i) anterior.

Más concretamente, el grupo de $-Q^3-A^3(R^{1d})R^{1e}$ es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxi-1-metiletilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo 1-acetil-3-azetidínilo, un grupo ciclopentilo, un grupo 2-hidroxiciclopentilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-cianoetilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo 2-etoxietilo, un grupo 2-hidroxi-2-metilpropilo, un grupo 3-fluoro-2-hidroxi-2-propilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo 2-metoxiacetilo, un grupo *terc*-butoxicarbonilo, un grupo metilsulfonilo, un grupo 2-(metilsulfonil)etilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilmetilo, un grupo 2-(dimetilamino)acetilo; más preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo acetilo; más preferiblemente un grupo metilo.

R^{1c} es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo de $-Q^3-A^3(R^{1d})R^{1e}$, más preferiblemente un grupo de $-Q^3-A^3(R^{1d})R^{1e}$.

Son realizaciones preferidas del grupo $-Q^1-A^1-Q^2-A^2(R^{1a})R^{1b}$, por ejemplo, como se indican a continuación:

(i) A^1 , Q^1 y Q^2 son un enlace sencillo, A^2 es un átomo de nitrógeno, y R^{1a} y R^{1b} forman juntos un grupo alquileo inferior en el que uno o dos grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo o un grupo de $-N(R^{1c})-$, y/o sustituidos con un grupo hidroxilo;

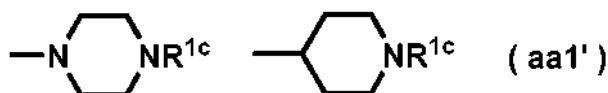
(ii) A^1 , Q^1 y Q^2 son un enlace sencillo, A^2 es un grupo metino o 1-vinil-2-ilideno opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, y R^{1a} y R^{1b} forman juntos un grupo alquileo inferior en el que un grupo metileno que constituye el grupo alquileo inferior está reemplazado por un grupo de $-N(R^{1c})-$;

(iii) A^1 es un átomo de oxígeno, A^2 es un grupo metino, Q^1 y Q^2 son un enlace sencillo, y R^{1a} y R^{1b} forman juntos un grupo alquileo inferior en el que un grupo metileno que constituye el grupo alquileo inferior está reemplazado por un grupo de $-N(R^{1c})-$;

(iv) A^1 es un átomo de oxígeno, A^2 es un átomo de nitrógeno, Q^1 es un enlace sencillo, Q^2 es un grupo etileno, y R^{1a} y R^{1b} son independientemente un grupo alquilo inferior; o

(v) A^1 y Q^2 son un enlace sencillo, A^2 es un átomo de nitrógeno, Q^1 es un grupo metileno, y R^{1a} y R^{1b} son independientemente un grupo alquilo inferior.

Sobre todo, los casos (i) o (ii) son más preferibles y los ejemplos de los grupos se seleccionan más preferiblemente entre la siguiente fórmula ($aa1'$):



Más concretamente, el grupo de $-Q^1-A^1-Q^2-A^2(R^{1a})R^{1b}$ es preferiblemente un grupo 1-piperazinilo, un grupo 4-metil-1-piperazinilo, un grupo 4-etil-1-piperazinilo, un grupo 4-propil-1-piperazinilo, un grupo 4-isopropil-1-piperazinilo, un grupo 4-*terc*-butil-1-piperazinilo, un grupo 4-hidroximetil-1-piperazinilo, un grupo 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-piperazinilo, un grupo 4-ciclopropil-1-piperazinilo, un grupo 4-ciclobutil-1-piperazinilo, un grupo 4-ciclopropilmetil-1-piperazinilo, un grupo 4-(1-acetil-3-azetidínil)-1-piperazinilo, un grupo 4-ciclopentil-1-piperazinilo, un grupo 4-(2-hidroxiciclopentil)-1-piperazinilo, un grupo 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinilo, un grupo 4-(2-cianoetil)-1-piperazinilo, un grupo 4-(2-metoxietil)-1-piperazinilo, un grupo 4-(2-etoxietil)-1-piperazinilo, un grupo 4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-piperazinilo, un grupo 4-(3-fluoro-2-hidroxi-2-propil)-1-piperazinilo, un grupo 4-acetil-1-piperazinilo, un grupo 4-propionil-1-piperazinilo, un grupo 4-(2-metoxiacetil)-1-piperazinilo, un grupo 4-*terc*-butoxicarbonil-1-piperazinilo, un grupo 4-metilsulfonil-1-piperazinilo, un grupo 4-(2-(metilsulfonil)etil)-1-piperazinilo, un grupo 4-(dimetilcarbamoil), un grupo 4-(dimetilcarbamoilmetil)-1-piperazinilo, un grupo 4-(2-(dimetilamino)acetil)-1-piperazinilo, un grupo 4-metil-3-oxo-1-piperazinilo, un grupo piperidino, un grupo 4-hidroxipiperidino, un grupo morfolino, un grupo tiomorfolino, un grupo 1,1-dioxidotiomorfolino, un grupo perhidro-1H-azepin-1-ilo, un grupo perhidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo, un grupo 4-metil-perhidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo, un grupo 5-oxo-perhidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo, un grupo 4-metil-5-oxo-perhidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo, un grupo 3-azetidínilo, un grupo 4-piperidilo, un grupo 1-metil-4-piperidilo, un grupo 1-etil-4-piperidilo, un grupo 1-(2-hidroxietil)-4-piperidilo, un grupo 1-(2-metilsulfonil)etil-4-piperidilo, un grupo 4-hidroxi-4-piperidilo, un grupo 4-hidroxi-1-metil-4-piperidilo, un grupo 1-*terc*-butoxicarbonil-4-hidroxi-4-piperidilo, un grupo 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridilo, un grupo 3-azetidínilo, un grupo 1-metil-3-azetidínilo, un grupo 1-etil-3-azetidínilo, un grupo 1-propil-3-azetidínilo, un grupo 1-isopropil-3-azetidínilo, un grupo 1-(2-hidroxietil)-3-azetidínilo, un grupo 4-piperidilo, un grupo 1-metil-4-piperidilo, un grupo 1-etil-4-piperidilo, un grupo 1-ciclobutil-4-piperidilo, un grupo 2-dimetilaminoetilo, un grupo dimetilaminometilo, un grupo dietilaminometilo, un grupo metilpropilaminometilo, un

grupo isopropilmetilaminometilo; más preferiblemente un grupo 1-piperazinilo, un grupo 4-metil-1-piperazinilo, un grupo 4-metil-1-piperazinilo, un grupo 4-isopropil-1-piperazinilo, un grupo 4-*terc*-butil-1-piperazinilo, un grupo 4-ciclopropil-1-piperazinilo, un grupo 4-ciclobutil-1-piperazinilo, un grupo 4-ciclopropilmetil-1-piperazinilo, un grupo 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinilo, un grupo 4-(2-metoxietil)-1-piperazinilo, un grupo 4-(2-metoxiacetil)-1-piperazinilo, un grupo 4-acetil-1-piperazinilo, un grupo 4-metilsulfonyl-1-piperazinilo, un grupo 4-metil-3-oxo-1-piperazinilo, un grupo 4-hidroxipiperidino, un grupo morfolino, un grupo 1,1-dioxidotiormorfolino, un grupo 4-metil-5-oxo-perhidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo, un grupo 4-piperidilo, un grupo 1-metil-4-piperidilo, un grupo 1-(2-hidroxietil)-4-piperidilo, un grupo 4-hidroxi-1-metil-4-piperidilo, un grupo 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridilo, un grupo 1-etil-3-azetidinoxilo, un grupo 1-isopropil-3-azetidinoxilo, un grupo 1-(2-hidroxietil)-3-azetidinoxilo, e incluso más preferiblemente in grupo 4-metilM-piperazinilo, un grupo 4-etil-1-piperazinilo, un grupo 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinilo, un grupo 4-acetil-1-piperazinilo, un grupo 1-etil-4-piperidilo.

El sustituyente para Ar¹ es, por ejemplo, preferiblemente un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcanóilo inferior, un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior o un grupo de -Q¹-A¹-Q²-A²(R^{1a})R^{1b}.

El "grupo arilo" en sí mismo del grupo arilo que tiene opcionalmente el sustituyente mencionado anteriormente para Ar¹ es, por ejemplo, preferiblemente un grupo fenilo. El "grupo heteroaromático" en sí mismo del grupo heteroaromático que tiene opcionalmente el sustituyente mencionado anteriormente para Ar¹ es, por ejemplo, preferiblemente un grupo pirazolilo, un grupo piridilo.

Por consiguiente, Ar¹ es, por ejemplo, preferiblemente un grupo fenilo, pirazolilo o piridilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcanóilo inferior, un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior, o un grupo de -Q¹-A¹-Q²-A²(R^{1a})R^{1b}; más preferiblemente un grupo fenilo sustituido con un -Q¹-A¹-Q²-A²(R^{1a})R^{1b}, o un grupo fenilo sustituido con uno del grupo de -Q¹-A¹-Q²-A²(R^{1a})R^{1b} y adicionalmente con un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxialquilo inferior.

Más concretamente, Ar¹ es preferiblemente un grupo fenilo, un grupo 4-hidroximetil-3-metilfenilo, un grupo 4-isopropiloxifenilo, un grupo 4-acetilfenilo, un grupo 3,5-dimetil-4-(2-dimetilaminoetoxi)fenilo, un grupo 4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilo, un grupo 4-(1-piperazinil)fenilo, un grupo 3-metil-4-(1-piperazinil)fenilo, un grupo 3-hidroximetil-4-(1-piperazinil)fenilo, un grupo 4-(4-metil-1-piperazinil)fenilo, un grupo 3-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)fenilo, un grupo 3-hidroximetil-4-(4-metil-1-piperazinil)fenilo, un grupo 4-(4-etil-1-piperazinil)fenilo, un grupo 4-(4-etil-1-piperazinil)-3-hidroximetilfenilo, un grupo 4-(4-isopropil-1-piperazinil)fenilo, un grupo 3-metil-4-(4-isopropil-1-piperazinil)fenilo, un grupo 4-(4-*terc*-butil-1-piperazinil)fenilo, un grupo 4-(4-ciclopropil-1-piperazinil)fenilo, un grupo 4-(4-ciclopropil-1-piperazinil)-3-metilfenilo, un grupo 4-(4-ciclobutil-1-piperazinil)fenilo, un grupo 4-(4-ciclobutil-1-piperazinil)-3-metilfenilo, un grupo 4-(4-ciclopropilmetil-1-piperazinil)fenilo, un grupo 4-(4-ciclopropilmetil-1-piperazinil)-3-metilfenilo, un grupo 4-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)fenilo, un grupo 4-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)-3-metilfenilo, un grupo 4-(4-(2-metoxietil)-1-piperazinil)fenilo, un grupo 4-(4-acetil-1-piperazinil)fenilo, un grupo 4-(4-(2-metoxiacetil)-1-piperazinil)fenilo, un grupo 3-hidroximetil-4-(4-(2-metoxiacetil)-1-piperazinil)fenilo, un grupo 4-(4-metilsulfonyl-1-piperazinil)fenilo, un grupo 3-metil-4-(4-metilsulfonyl-1-piperazinil)fenilo, un grupo 4-(4-metil-3-oxo-1-piperazinil)fenilo, un grupo 3-metil-4-(4-metil-3-oxo-1-piperazinil)fenilo, un grupo 4-(4-hidroxipiperidino)fenilo, un grupo 4-(4-hidroxipiperidino)-3-metilfenilo, un grupo 4-(4-hidroxipiperidino)-3-hidroximetilfenilo, un grupo 4-morfolinofenilo, un grupo 3-metil-4-morfolinofenilo, un grupo 3-hidroximetil-4-morfolinofenilo, un grupo 4-(1,1-dioxidotiormorfolino)fenilo, un grupo 3-metil-4-(1,1-dioxidotiormorfolino)fenilo, un grupo 4-(4-metil-5-oxo-perhidro-1H-1,4-diazepin-1-il)fenilo, un grupo 4-(4-piperidil)fenilo, un grupo 4-(1-metil-4-piperidil)fenilo, un grupo 3-metil-4-(4-piperidil)fenilo, un grupo 4-(4-hidroxi-4-piperidil)fenilo, un grupo 4-(4-hidroxi-1-metil-4-piperidil)fenilo, un grupo 4-(1-(2-hidroxietil)-4-piperidil)fenilo, un grupo 4-(1-(2-hidroxietil)-4-piperidil)-3-metilfenilo, un grupo 4-(1-*terc*-butoxicarbonil-4-hidroxi-4-piperidil)fenilo, un grupo 4-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)fenilo, un grupo 3-metil-4-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)fenilo, un grupo 4-(3-azetidinoxilo)fenilo, un grupo 4-(3-azetidinoxilo)-3-metilfenilo, un grupo 4-(1-etil-3-azetidinoxilo)fenilo, un grupo 4-(1-etil-3-azetidinoxilo)-3-metilfenilo, un grupo 4-(1-isopropil-3-azetidinoxilo)fenilo, un grupo 4-(1-isopropil-3-azetidinoxilo)-3-metilfenilo, un grupo 4-(1-(2-hidroxietil)-3-azetidinoxilo)fenilo, un grupo 4-(1-(2-hidroxietil)-3-azetidinoxilo)-3-metilfenilo; más preferiblemente un grupo 4-acetilfenilo, un grupo 3,5-dimetil-4-(2-dimetilaminoetoxi)fenilo, un grupo 3-metil-4-(1-piperazinil)fenilo, un grupo 4-(4-metil-1-piperazinil)fenilo, un grupo 3-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)fenilo, un grupo 4-(4-etil-1-piperazinil)fenilo, un grupo 4-(4-isopropil-1-piperazinil)fenilo, un grupo 4-(4-*terc*-butil-1-piperazinil)fenilo, un grupo 4-(4-ciclobutil-1-piperazinil)-3-metilfenilo, un grupo 4-(4-ciclopropilmetil-1-piperazinil)-3-metilfenilo, un grupo 4-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)fenilo, un grupo 4-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)-3-metilfenilo, un grupo 4-(4-(2-metoxietil)-1-piperazinil)fenilo, un grupo 4-(4-acetil-1-piperazinil)fenilo, un grupo 3-metil-4-(4-metilsulfonyl-1-piperazinil)fenilo, un grupo 4-(4-metil-3-oxo-1-piperazinil)fenilo, un grupo 3-metil-4-(4-metil-3-oxo-1-piperazinil)fenilo, un grupo 4-(4-hidroxipiperidino)-3-metilfenilo, un grupo 4-(4-hidroxipiperidino)-3-hidroximetilfenilo, un grupo 3-metil-4-morfolinofenilo, un grupo 3-hidroximetil-4-morfolinofenilo, un grupo 3-metil-4-(1,1-dioxidotiormorfolino)fenilo, un grupo

- 4-(4-metil-5-oxo-perhidro-1H-1,4-diazepin-1-il)fenilo, un grupo 4-(4-piperidil)fenilo, un grupo 4-(1-metil-4-piperidil)fenilo, un grupo 4-(4-hidroxi-1-metil-4-piperidil)fenilo, un grupo 4-(1-(2-hidroxi-etil)-4-piperidil)-3-metilfenilo, un grupo 4-(1-*terc*-butoxicarbonil-4-hidroxi-4-piperidil)fenilo, un grupo 3-metil-4-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)fenilo, un grupo 4-(1-etil-3-azetidinoxil)-3-metilfenilo, un grupo
- 5 4-(1-isopropil-3-azetidinoxil)-3-metilfenilo; incluso más preferiblemente un grupo 4-(4-metil-1-piperazinil)fenilo, un grupo 3-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)fenilo, un grupo 3-hidroximetil-4-(4-metil-1-piperazinil)fenilo, un grupo 4-(4-etil-1-piperazinil)fenilo, un grupo 4-(4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil)fenilo, un grupo 4-(4-acetil-1-piperazinil)fenilo, un grupo 4-(1-etil-4-piperidil)fenilo.
- 10 R¹ es un grupo alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alquino inferior o un grupo ciclo-alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, o es un grupo arilo, un grupo aralquilo o un grupo heteroaromático que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo alquilo inferior.
- 15 El "grupo alquilo, el grupo alqueno inferior, el grupo alquino inferior o el grupo ciclo-alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno" para R¹ significa el grupo alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior o ciclo-alquilo inferior no sustituido mencionado anteriormente, o el grupo alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior o ciclo-alquilo inferior mencionado anteriormente, sustituido con el átomo de halógeno mencionado anteriormente. El grupo puede tener uno o dos o más, preferiblemente de 1 a 3 átomos de halógeno iguales o
- 20 diferentes, en cualquier posición sustituible de los mismos.
- El átomo de halógeno para el sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro.
- 25 El "grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno" para R¹ es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, más preferiblemente un grupo etilo o un grupo isopropilo.
- El "grupo alqueno inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno" para R¹ es, por ejemplo, preferiblemente un grupo alilo, un grupo 2-metil-2-propenilo, un grupo 3-metil-2-butenilo, especialmente
- 30 preferiblemente un grupo alilo.
- El "grupo alquino inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno" para R¹ es, por ejemplo, preferiblemente un grupo 2-propinilo.
- 35 El "grupo ciclo-alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno" para R¹ es, por ejemplo, preferiblemente un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo.
- El "grupo arilo, el grupo aralquilo o el grupo heteroaromático que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo alquilo inferior" para
- 40 R¹ significa el grupo arilo no sustituido mencionado anteriormente, grupo aralquilo o grupo heteroaromático, o el grupo arilo mencionado anteriormente, grupo aralquilo o grupo heteroaromático que tiene un sustituyente en cualquier posición sustituible de los mismos, para el que pueden seleccionarse uno o dos o más, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes iguales o diferentes entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo
- 45 amino y un grupo alquilo inferior.
- El átomo de halógeno para el sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro.
- El grupo alquilo inferior para el sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo.
- 50 El sustituyente es preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino, más preferiblemente un átomo de halógeno.
- El grupo arilo que tiene opcionalmente un sustituyente para R¹ es, por ejemplo, preferiblemente un grupo fenilo, un grupo 1-naftilo, un grupo 2-clorofenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2-cianofenilo, un grupo
- 55 2-cloro-6-cianofenilo.
- El grupo heteroaromático que tiene opcionalmente un sustituyente para R¹ es, por ejemplo, preferiblemente un grupo 2-piridilo, un grupo 3-cloro-2-piridilo.
- 60 El grupo aralquilo que tiene opcionalmente un sustituyente para R¹ es, por ejemplo, preferiblemente un grupo bencilo, un grupo α -metilbencilo.
- Son realizaciones preferidas de R¹, por ejemplo, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de
- 65 halógeno, más concretamente, un grupo etilo y un grupo isopropilo, etc.
- Son otras realizaciones preferidas de R¹, por ejemplo, un grupo alqueno inferior opcionalmente sustituido con un

átomo de halógeno, más concretamente, un grupo alilo, un grupo 2-metil-2-propenilo, un grupo 3-metil-2-butenilo; más preferiblemente un grupo alilo.

5 Son otras realizaciones preferidas de R^1 , por ejemplo, un grupo alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, más concretamente, un grupo 2-propinilo.

10 Son otras realizaciones preferidas de R^1 , por ejemplo, un grupo fenilo o bencilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo alquilo inferior, más concretamente, un grupo 2-clorofenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2-cianofenilo, un grupo 2-cloro-6-cianofenilo, un grupo bencilo, un grupo α -metilbencilo; más preferiblemente un grupo 2-clorofenilo.

Especialmente, se prefiere para R^1 un grupo alquenilo inferior, tal como un grupo alilo etc.

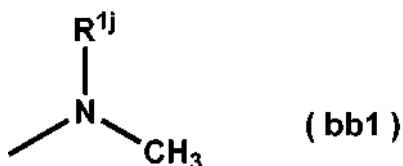
15 R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior o un grupo alquinilo inferior, o es un grupo arilo, un grupo aralquilo o un grupo heteroaromático que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo de $-Q^4-A^4(R^{1g})R^{1h}$ y un grupo de $-Q^5-Ar^a$, en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquilo inferior, el grupo alquenilo inferior o el grupo alquinilo inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo o un grupo de $-N(R^{1j})-$, y/o sustituidos con un átomo de halógeno.

El grupo alquilo inferior para R^2 es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo.

25 El grupo alquenilo inferior para R^2 es, por ejemplo, preferiblemente un grupo alilo.

El grupo alquinilo inferior para R^2 es, por ejemplo, preferiblemente un grupo 2-propinilo.

30 Uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquilo inferior, el grupo alquenilo inferior o el grupo alquinilo inferior para R^2 pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo o un grupo de $-N(R^{1j})-$, y/o sustituidos con un átomo de halógeno. El grupo reemplazado o sustituido es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metoximetilo, un grupo metilsulfonilmetilo, un grupo acetilo o un grupo de a formula (bb1):



35 R^{1j} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, por ejemplo, preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

40 El "grupo arilo, el grupo aralquilo o el grupo heteroaromático que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo de $-Q^4-A^4(R^{1g})R^{1h}$ y un grupo de $-Q^5-Ar^a$ " para R^2 significa el grupo arilo, aralquilo o heteroaromático no sustituido mencionado anteriormente, o el grupo arilo, aralquilo o heteroaromático mencionado anteriormente que tiene un sustituyente en cualquier posición sustituible de los mismos, para el que pueden seleccionarse uno o dos o más, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes iguales o diferentes entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo de $-Q^4-A^4(R^{1g})R^{1h}$ y un grupo de $-Q^5-Ar^a$.

El átomo de halógeno para el sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo.

50 En el grupo de $-Q^4-A^4(R^{1g})R^{1h}$ para el sustituyente, A^4 es un átomo de nitrógeno o es un grupo metino opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxi-alquilo inferior; Q^4 es un enlace sencillo o un grupo alquileo inferior, en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno o un grupo carbonilo, y/o sustituidos con un grupo alquilo inferior; R^{1g} y R^{1h} son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior, un grupo alcanoilo inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior o un grupo alquilsulfonilo inferior, o forman juntos un grupo alquileo inferior, en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo o un grupo de $-N(R^{1j})-$, y/o sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior.

60

El "grupo metino opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxi-alquilo inferior" para A⁴ significa un grupo metino no sustituido, o un grupo metino que tiene un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior y un grupo hidroxi-alquilo inferior.

- 5 El átomo de halógeno para el sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro.
- El grupo alquilo inferior para el sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo.

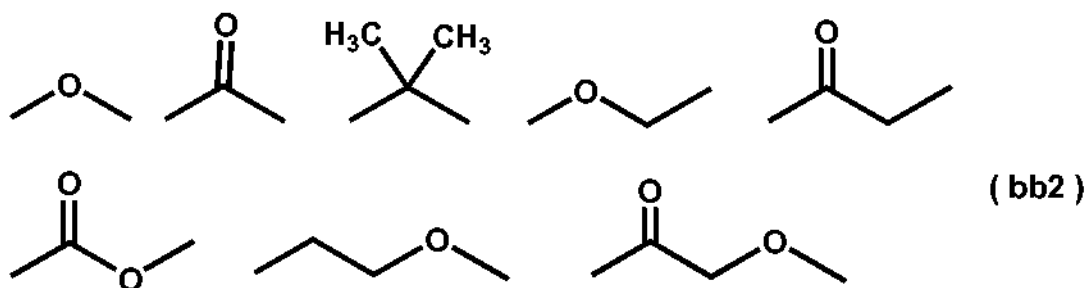
- 10 El grupo hidroxi-alquilo inferior para el sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo.

El sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior.

- 15 El grupo alquileo inferior para Q⁴ es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo trimetileno.

Uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior para Q⁴ pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno o un grupo carbonilo, y/o sustituidos con un grupo alquilo inferior. El grupo reemplazado o sustituido, por ejemplo, se selecciona preferiblemente entre la siguiente fórmula (bb2):

- 20



El átomo de halógeno para R^{1g} o R^{1h} es, por ejemplo, preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro.

- 25 El grupo alquilo inferior para R^{1g} o R^{1h} es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo.

- 30 El grupo alcoxi inferior-alquilo inferior para R^{1g} o R^{1h} es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metoximetilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo 3-metoxipropilo.

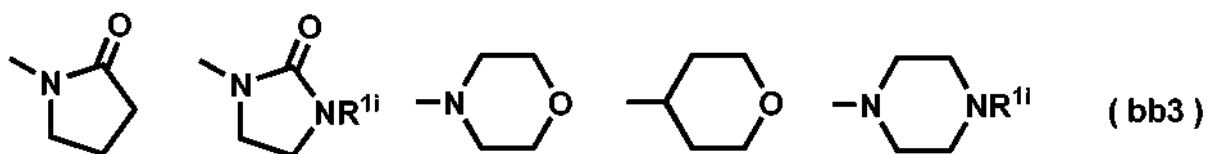
El grupo alcanóilo inferior para R^{1g} o R^{1h} es, por ejemplo, preferiblemente un grupo acetilo.

- 35 El grupo alcoxycarbonilo inferior para R^{1g} o R^{1h} es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metoxycarbonilo, un grupo *tert*-butoxycarbonilo.

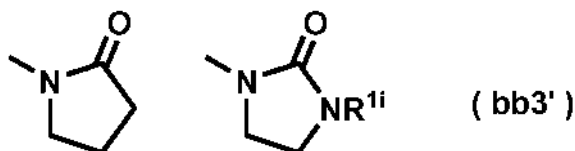
El grupo alquilsulfonilo inferior para R^{1g} o R^{1h} es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo.

- 40 El grupo alquileo inferior que R^{1g} y R^{1h} forman juntos es, por ejemplo, preferiblemente un grupo etileno, un grupo trimetileno, un grupo tetrametileno, un grupo pentametileno. Cuando "A⁴" al que están enlazados es un átomo de nitrógeno, entonces forman junto con el átomo de nitrógeno, un grupo 1-aziridinilo, un grupo 1-azetidínilo, un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo piperidino; cuando "A⁴" es un grupo metino, forman junto con el grupo metino, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo. Sobre todo, son más preferidos un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo piperidino, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo.

- 50 Uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior mencionado anteriormente pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfínico o un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo o un grupo de -N(R^{1j})-, y/o sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior. Los ejemplos de los grupos reemplazados o sustituidos se seleccionan preferiblemente entre la siguiente fórmula (bb3):



Sobre todo, los ejemplos de los grupos se seleccionan más preferiblemente entre la siguiente fórmula (bb3'):



5

R¹ en el grupo de -N(R¹)- es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo halo-alquilo inferior.

El grupo alquilo inferior para R¹ es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo.

10

El grupo halo-alquilo inferior para R¹ es, por ejemplo, preferiblemente un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo.

Son realizaciones preferidas del grupo de -Q⁴-A⁴(R¹⁹)R^{1h}, por ejemplo, como se indican a continuación:

15

(i) A⁴ es un átomo de nitrógeno, Q⁴ es un enlace sencillo o un grupo metileno opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior, y R¹⁹ y R^{1h} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcanoilo inferior, un grupo alcoxicarbonilo inferior o un grupo alquilsulfonilo inferior;

20

(ii) A⁴ es un átomo de nitrógeno o es un grupo metino opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxialquilo inferior, Q⁴ es un grupo carbonilo, y R¹⁹ y R^{1h} son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

25

(iii) A⁴ es un grupo metino opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxialquilo inferior, Q⁴ es un enlace sencillo o un grupo metileno opcionalmente reemplazado por un átomo de oxígeno, y R¹⁹ y R^{1h} son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxicarbonilo inferior;

30

(iv) A⁴ es un grupo metino opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxialquilo inferior, Q⁴ es un grupo etileno, en que uno o dos grupos metileno que constituyen el grupo etileno pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno o un grupo carbonilo, y R¹⁹ y R^{1h} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo inferior;

35

(v) A⁴ es un grupo metino opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxialquilo inferior, Q⁴ es un enlace sencillo, y R¹⁹ y R^{1h} forman juntos un grupo alquileo inferior, en que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno o un grupo de -N(R¹)-; o

40

(vi) A⁴ es un átomo de nitrógeno, Q⁴ es un enlace sencillo, y R¹⁹ y R^{1h} forman juntos un grupo alquileo inferior, en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior pueden estar independientemente reemplazados por un grupo carbonilo o un grupo de -N(R¹)-; más preferiblemente el (iii) anterior.

45

Más concretamente, el grupo de -Q⁴-A⁴(R¹⁹)R^{1h} es, por ejemplo, preferiblemente un grupo amino, un grupo metilaminometilo, un grupo dimetilaminometilo, un grupo isopropilmetilamino, un grupo 1-amino-1-metiletilo, un grupo metilsulfonilamino, un grupo N-metil-N-acetilaminometilo, un grupo N-metil-N-metoxicarbonilaminometilo, un grupo N-metil-N-metilsulfonilaminometilo, un grupo carbamoilo, un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo acetilo, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 1-fluoro-1-metiletilo, un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxi-1-metiletilo, un grupo 1-hidroxi-1,1-dimetiletilo, un grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, un grupo 2-hidroxi-2-metilpropilo, un grupo 2-hidroxi-1,1-dimetilpropilo, un grupo 1-metoxicarbonil-1-metiletilo, un grupo metoxi, un grupo 2-hidroxi-2-metilpropilo, un grupo 1-metoxicarbonilo, un grupo *terc*-butoxicarbonilo, un grupo 1-hidroxiciclobutilo, un grupo 4-hidroxi-tetrahidropirán-4-ilo, un grupo 2-oxo-1-pirrolidinilo o un grupo 3-metil-2-oxoimidazolidin-1-ilo; más preferiblemente un grupo amino, un grupo dimetilaminometilo, un grupo metilsulfonilamino, un grupo N-metil-N-metilsulfonilaminometilo, un grupo carbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo metilo, un grupo 1-fluoro-1-metiletilo, un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxi-1-metiletilo, un grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, un grupo 2-hidroxi-2-metilpropilo, un grupo 2-hidroxi-1,1-dimetilpropilo, un grupo metoxi, un grupo 2-hidroxi-2-metilpropilo, un grupo 1-hidroxiciclobutilo, un grupo 2-oxo-1-pirrolidinilo o un grupo 3-metil-2-oxoimidazolidin-1-ilo, incluso más preferiblemente un grupo 1-hidroxi-1-metiletilo etc.

55

En el grupo de -Q⁵-Ar³ para el sustituyente para el grupo arilo, el grupo aralquilo o el grupo heteroaromático para R², Ar³ es un grupo arilo o un grupo heteroaromático, que puede tener un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior y un grupo alcoxi inferior; Q⁵ es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo

carbonilo o un grupo alquileo inferior, en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo carbonilo, y/o sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior.

- 5 El "grupo arilo o el grupo heteroaromático, que puede tener un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior y un grupo alcoxi inferior" para Ar^a significa el grupo arilo no sustituido o grupo heteroaromático mencionado anteriormente, o el grupo arilo o heteroaromático mencionado anteriormente que tiene un sustituyente en cualquier posición sustituible de los mismos, para el que pueden seleccionarse uno o dos o más, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes iguales o diferentes entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior y un grupo alcoxi inferior.

El átomo de halógeno para el sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro.

- 15 El grupo alquilo inferior para el sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo.

El grupo halo-alquilo inferior para el sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo.

- 20 El grupo hidroxialquilo inferior para el sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo.

El grupo alcoxi inferior para el sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metoxi, un grupo etoxi.

- 25 El sustituyente es, por ejemplo, preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior.

El "grupo arilo" en sí mismo del grupo arilo que tiene opcionalmente el sustituyente mencionado anteriormente para Ar^a es, por ejemplo, preferiblemente un grupo fenilo. El "grupo heteroaromático" en sí mismo del grupo heteroaromático opcionalmente que tiene el sustituyente mencionado anteriormente para Ar^a es, por ejemplo, preferiblemente un grupo piridilo.

- 30 Por consiguiente, los ejemplos preferidos del grupo arilo o el grupo heteroaromático que tiene opcionalmente el sustituyente mencionado anteriormente para Ar^a incluyen, por ejemplo, un grupo fenilo, un grupo 4-metoxifenilo, un grupo 2-piridilo, un grupo 6-metil-2-piridilo.

El grupo alquileo inferior para Q⁵ es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metileno, un grupo etileno.

- 40 Uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior para Q⁵ pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo carbonilo y/o sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior. Los ejemplos de los grupos reemplazados o sustituidos se seleccionan preferiblemente entre la siguiente fórmula (bb4):



- 45 Por consiguiente, concretamente, el grupo de -Q⁵-Ar^a es, por ejemplo, preferiblemente un grupo bencilo, un grupo benzoilo, un grupo fenoxi, un grupo benciloxi, un grupo 4-metoxibenciloxi, un grupo 2-piridilo.

- 50 El sustituyente para "un grupo arilo, un grupo aralquilo o un grupo heteroaromático" de R² es, por ejemplo, preferiblemente un grupo de -Q⁴-A⁴(R¹⁹)R^{1h}.

El "grupo arilo" en sí mismo del grupo arilo que tiene opcionalmente el sustituyente mencionado anteriormente para R² es, por ejemplo, preferiblemente un grupo fenilo.

- 55 El "grupo aralquilo" en sí mismo del grupo aralquilo que tiene opcionalmente el sustituyente mencionado anteriormente para R² es, por ejemplo, preferiblemente un grupo bencilo.

- 60 El "grupo heteroaromático" en sí mismo del grupo heteroaromático opcionalmente que tiene el sustituyente mencionado anteriormente para R² es, por ejemplo, preferiblemente un grupo tienilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridilo.

Concretamente, por lo tanto, el grupo arilo, el grupo aralquilo o el grupo heteroaromático que tiene opcionalmente el

sustituyente mencionado anteriormente para R^2 es, por ejemplo, preferiblemente un grupo fenilo, un grupo 3-cianofenilo, un grupo 3-nitrofenilo, un grupo 3-carboxifenilo, un grupo 3-aminofenilo, un grupo 3-dimetilaminometilfenilo, un grupo 3-metilsulfonilaminofenilo, un grupo 3-carbamoilfenilo, un grupo 3-metilcarbamoilfenilo, un grupo 3-dimetilcarbamoilfenilo, un grupo 3-hidroximetilfenilo, un grupo 4-hidroximetilfenilo, un grupo 3-(1-hidroxi-1-metiletil)fenilo, un grupo 3-metoxycarbonilfenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 4-metoxifenilo, un grupo 3-tienilo, un grupo 1-metil-3-pirazolilo, un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridilo, un grupo 4-piridilo, un grupo 5-fluoro-2-piridilo, un grupo 6-fluoro-2-piridilo, un grupo 6-bromo-2-piridilo, un grupo 5-ciano-2-piridilo, un grupo 5-carboxi-2-piridilo, un grupo 4-metilaminometil-2-piridilo, un grupo 6-amino-2-piridilo, un grupo 6-dimetilaminometil-2-piridilo, un grupo 6-isopropilmetilamino-2-piridilo, un grupo 6-(1-amino-1-metiletil)-2-piridilo, un grupo 6-(N-metil-N-acetilaminometil)-2-piridilo, un grupo 6-(N-metil-N-metoxycarbonilaminometil)-2-piridilo, un grupo 6-(N-metil-N-metilsulfonilaminometil)-2-piridilo, un grupo 6-dimetilcarbamoil-2-piridilo, un grupo 6-acetil-2-piridilo, un grupo 4-metil-2-piridilo, un grupo 6-metil-2-piridilo, un grupo 6-(1-fluoro-1-metiletil)-2-piridilo, un grupo 5-trifluorometil-2-piridilo, un grupo 6-hidroximetil-2-piridilo, un grupo 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridilo, un grupo 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridilo, un grupo 6-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-2-piridilo, un grupo 6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-piridilo, un grupo 6-(2-hidroxi-1,1-dimetilpropil)-2-piridilo, un grupo 6-(1-metoxycarbonil-1-metiletil)-2-piridilo, un grupo 6-metoxi-2-piridilo, un grupo 6-(2-hidroxi-2-piridilo), un grupo 6-(2-hidroxi-2-piridilo), un grupo 6-(*tert*-butoxicarbonil)-2-piridilo, un grupo 6-(1-hidroxiciclobutil)-2-piridilo, un grupo 6-(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-il)-2-piridilo, un grupo 6-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2-piridilo o un grupo 6-(3-metil-2-oxoimida- zolidin-1-il)-2-piridilo; más preferiblemente un grupo fenilo, un grupo 3-dimetilaminometilfenilo, un grupo 3-dimetilcarbamoilfenilo, un grupo 3-(1-hidroxi-1-metiletil)fenilo, un grupo 3-tienilo, un grupo 2-piridilo, un grupo 5-fluoro-2-piridilo, un grupo 6-amino-2-piridilo, un grupo 6-(N-metil-N-metilsulfonilaminometil)-2-piridilo, un grupo 6-metil-2-piridilo, un grupo 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridilo, un grupo 6-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-2-piridilo, un grupo 6-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-piridilo, un grupo 6-(2-hidroxi-1,1-dimetilpropil)-2-piridilo, un grupo 6-(2-hidroxi-2-piridilo), un grupo 6-(1-hidroxiciclobutil)-2-piridilo, un grupo 6-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2-piridilo group o un grupo 6-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-piridilo, incluso más preferiblemente un grupo 6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridilo, etc.

R^2 es preferiblemente un grupo alquilo inferior, o un grupo arilo o heteroaromático que tiene opcionalmente el sustituyente mencionado anteriormente.

Son realizaciones preferidas de R^1 y R^2 en la fórmula (I), por ejemplo, R^1 es un grupo alquenilo inferior o alquinilo inferior, más preferiblemente alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, y R^2 es un grupo fenilo o piridilo, más preferiblemente piridilo que tiene un grupo de $-Q^4-A^4(R^{19})R^{1h}$.

R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, por ejemplo, preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo; más preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R^4 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo de $-N(R^{1k})R^{1m}$.

El átomo de halógeno para R^4 es, por ejemplo, preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro.

El grupo alquilo inferior para R^4 es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo.

En el grupo de $-N(R^{1k})R^{1m}$ para R^4 , R^{1k} y R^{1m} son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior.

El grupo alquilo inferior para R^{1k} y R^{1m} es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo.

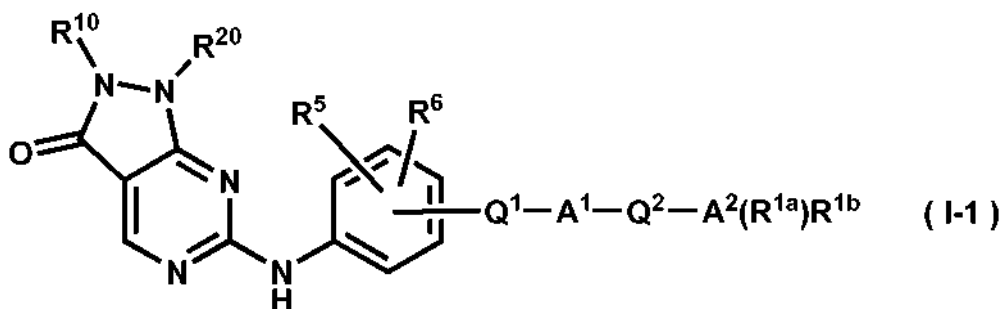
Por consiguiente, el grupo de $-N(R^{1k})R^{1m}$ incluye, por ejemplo, un grupo amino, un grupo metilamino, un grupo dimetilamino, un grupo isopropilmetilamino.

R^4 es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

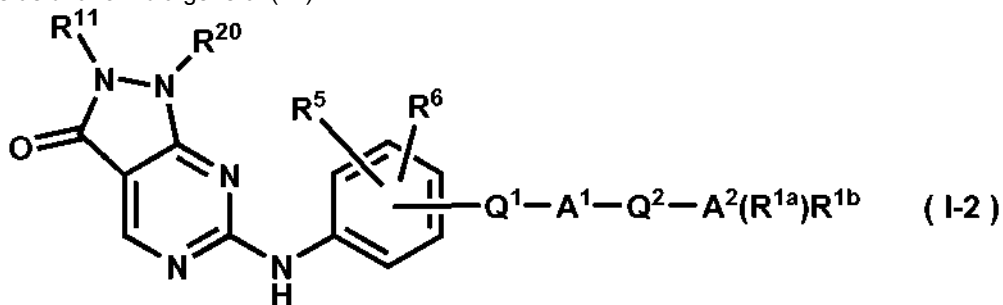
En los compuestos de la fórmula (I), se excluyen de la invención compuestos en los que R^1 es un grupo metilo y R^2 es un grupo fenilo no sustituido.

Los compuestos de una fórmula general (I-1):

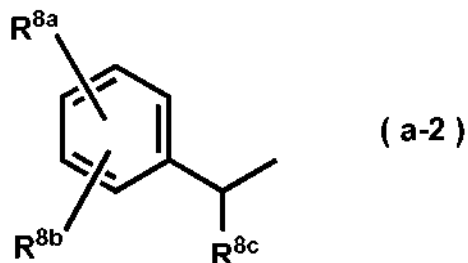
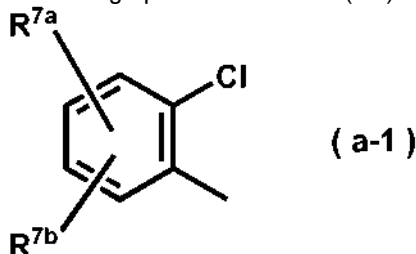
60



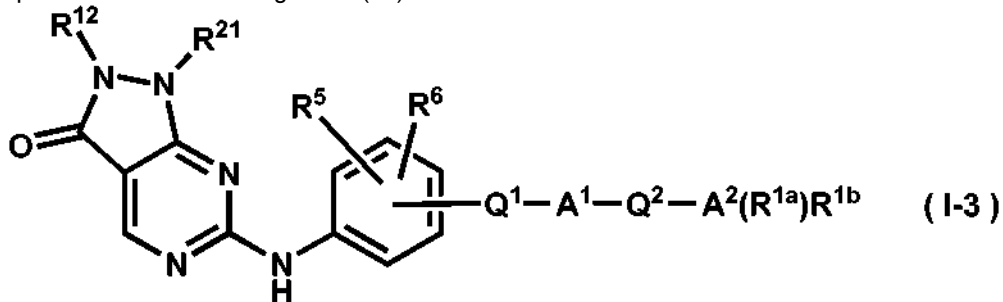
5 en la que R5 y R6 son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior un grupo hidroxil-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcanóilo inferior, un grupo hidroxil-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo o un grupo hidroxil-alquilcarbamoilo inferior; R¹⁰ es un grupo alquilo inferior, un grupo alqueno inferior o un grupo alquino inferior, que puede estar sustituido con un átomo de halógeno; R²⁰ es un grupo arilo o un grupo heteroaromático, que puede tener un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo de -Q⁴-A⁴(R¹⁹)R^{1h} y un grupo de -Q⁵-Ar^a; y A¹, A², A⁴, Ar^a, Q¹, Q², Q⁴, Q⁵, R^{1a}, R^{1b}, R^{1g} y R^{1h} tienen los mismos significados de antes, con la condición de que se excluyan los compuestos donde R¹⁰ es un grupo metilo y R²⁰ es un grupo fenilo no sustituido; 10 compuestos de una fórmula general (I-2):



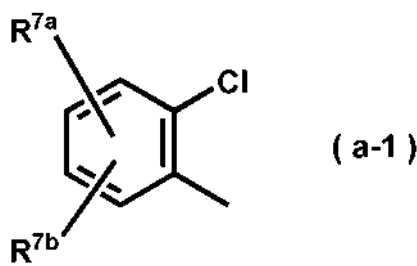
en la que R¹¹ es un grupo de una fórmula (a-1) o (a-2):



15 R^{7a}, R^{7b}, R^{8a} y R^{8b} son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo ciano; R^{8c} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; A¹, A², Q¹, Q², R^{1a}, R^{1b}, R⁵, R⁶ y R²⁰ tienen los mismos significados de antes; y compuestos de una fórmula general (I-3):



20 en la que R¹² es un grupo de a fórmula (a-1):



;

5 R7a y R7b son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo ciano; R²¹ es un grupo alquilo inferior; A¹, A², Q¹, Q², R^{1a}, R^{1b}, R⁵ y R⁶ tienen los mismos significados de antes están dentro del alcance de los compuestos de fórmula (I).

A continuación se describen ejemplos preferidos y realizaciones preferidas de R⁵ y R⁶ en los compuestos de las fórmulas (I-1), (I-2) y (I-3).

10 El átomo de halógeno para R⁵ y R⁶ es, por ejemplo, preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro.

El grupo alquilo para R⁵ y R⁶ es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo.

15 El grupo halo-alquilo inferior para R⁵ y R⁶ es, por ejemplo, preferiblemente un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo.

El grupo hidroxi-alquilo inferior para R⁵ y R⁶ es, por ejemplo, preferiblemente un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxi-etilo.

20 El grupo alcoxi inferior para R⁵ y R⁶ es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metoxi, un grupo etoxi.

El grupo alcanoilo inferior para R⁵ y R⁶ es, por ejemplo, preferiblemente un grupo acetilo.

25 El grupo hidroxi-alquilamino inferior para R⁵ y R⁶ es, por ejemplo, preferiblemente un grupo hidroximetilamino, un grupo 2-hidroxi-etilamino.

El grupo hidroxi-alquilcarbamoilo inferior para R⁵ y R⁶ es, por ejemplo, preferiblemente un grupo hidroximetilcarbamoilo, un grupo 2-hidroxi-etilcarbamoilo.

30 Son realizaciones preferidas de R⁵ y R⁶, por ejemplo, aquellas en las que ambos son átomos de hidrógeno, o uno cualquiera de ellos es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxi-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo alcanoilo inferior.

35 Las realizaciones preferidas del grupo de -Q¹-A¹-Q²-A²(R^{1a})R^{1b} en los compuestos de fórmulas (I-1), (I-2) y (I-3) pueden ser iguales a aquellas del grupo -Q¹-A¹-Q²-A²(R^{1a})R^{1b} en la fórmula (I).

A continuación se describen ejemplos preferidos y realizaciones preferidas de R¹⁰ y R²⁰ en la fórmula (I-1).

40 El grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno para R¹⁰ es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, más preferiblemente un grupo etilo o un grupo isopropilo.

45 El grupo alqueno inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno para R¹⁰ es, por ejemplo, preferiblemente un grupo alilo, un grupo 2-metil-2-propenilo, un grupo 3-metil-2-butenilo; más preferiblemente un grupo alilo.

El grupo alquino inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno para R¹⁰ es, por ejemplo, preferiblemente un grupo 2-propinilo.

50 Son realizaciones preferidas para R¹⁰, por ejemplo, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, más concretamente, un grupo etilo y un grupo isopropilo, etc.

55 Son otras realizaciones preferidas de R¹⁰, por ejemplo, un grupo alqueno inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, más concretamente, un grupo alilo, un grupo 2-metil-2-propenilo, un grupo 3-metil-2-butenilo; más preferiblemente un grupo alilo.

Son otras realizaciones preferidas de R¹⁰, por ejemplo, un grupo alquino inferior opcionalmente sustituido con un

átomo de halógeno, más concretamente, un grupo 2-propinilo.

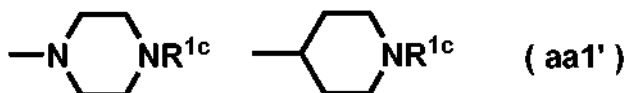
Especialmente, se prefiere para R^{10} un grupo alqueno inferior, tal como un grupo alilo, etc..

- 5 Las realizaciones preferidas de "un grupo arilo o un grupo heteroaromático, que puede tener un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo de $-Q^4-A^4(R^{1g})R^{1h}$ y un grupo de $-Q^5-Ar^{am}$ para R^{20} pueden ser iguales a las de "un grupo arilo o un grupo heteroaromático, que puede tener un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo de $-Q^4-A^4(R^{1g})R^{1h}$ y un grupo de $-Q^5-Ar^{am}$ para R^2 en la fórmula (I).

Son realizaciones preferidas de R^{20} , por ejemplo, un grupo fenilo o piridilo, más preferiblemente piridilo que tiene un grupo de $-Q^4-A^4(R^{1g})R^{1h}$.

- 15 Son realizaciones preferidas de R^{10} y R^{20} en la fórmula (I-1), por ejemplo, R^{10} es un grupo alqueno inferior o alqueno inferior, más preferiblemente alqueno inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, y R^{20} es un grupo fenilo o piridilo, más preferiblemente piridilo que tiene un grupo de $-Q^4-A^4(R^{1g})R^{1h}$.

- 20 Son realizaciones preferidas de R^{10} , R^{20} y el grupo de $-Q^1-A^1-Q^2-A^2(R^{1a})R^{1b}$ en la fórmula (I-1), por ejemplo, R^{10} es un grupo alqueno inferior o alqueno inferior, más preferiblemente un grupo alqueno inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, R^{20} es un grupo fenilo o piridilo, más preferiblemente piridilo que tiene un grupo de $-Q^4-A^4(R^{1g})R^{1h}$, y el grupo de $-Q^1-A^1-Q^2-A^2(R^{1a})R^{1b}$ se selecciona entre la fórmula (aa1')



- 25 En los compuestos de la fórmula (I-1), se excluyen de la invención compuestos en los que R^{10} es un grupo metilo y R^{20} es un grupo fenilo no sustituido.

- 30 A continuación se describen ejemplos preferidos y realizaciones preferidas de R^{11} y R^{20} en la fórmula (I-2).

El átomo de halógeno para R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} y R^{8b} en el grupo de fórmula (a-1) o (a-2) para R^{11} es, por ejemplo, preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro; y el grupo alquilo inferior para R^{8c} es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo.

- 35 Las realizaciones preferidas de R^{7a} y R^{7b} son tales, que ellos son ambos átomos de hidrógeno, o uno de ellos es un átomo de hidrógeno y el otro es un átomo de halógeno o un grupo ciano.

Son ejemplos preferidos del grupo de fórmula (a-1), por ejemplo, un grupo 2-clorofenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2-cloro-6-cianofenilo.

- 40 Una realización preferida de R^{8a} y R^{8b} es, por ejemplo, aquella en la que son ambos átomos de hidrógeno.

Por consiguiente, son ejemplos preferidos del grupo de fórmula (a-2), por ejemplo, un grupo bencilo, un grupo α -metil-bencilo.

- 45 A continuación se describen ejemplos preferidos y realizaciones preferidas de R^{12} y R^{21} en la fórmula (I-3).

Las realizaciones preferidas del grupo de fórmula (a-1) para R^{12} pueden ser iguales a aquellas de fórmula (a-1) en la fórmula (I-2).

- 50 El grupo alquilo inferior para R^{21} es, por ejemplo, preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo.

- 55 Las expresiones "cualquier posición sustituible" significan posiciones que tienen uno o más hidrógenos sustituibles en el átomo o átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde la sustitución de hidrógeno se permita químicamente y la sustitución dé como resultado un compuesto estable.

- 60 En los compuestos de la invención, el reemplazo para uno o más grupos metileno que constituyen el grupo alqueno inferior por diversos radicales, tales como oxígeno, azufre, sulfino, sulfonilo, carbonilo, vinileno e imina sustituida o sin sustituir se permite en caso de que el reemplazado sea químicamente permitido y el reemplazado dé como resultado un compuesto estable.

Dependiendo del tipo de sustituyente y la forma del sal del mismo, los compuestos de la invención pueden estar en forma de estereoisómeros y tautómeros, tales como isómeros ópticos, diastereómeros, isómeros geométricos; y los

compuestos de la invención incluyen todos estos estereoisómeros y tautómeros, y sus mezclas.

La invención incluye diversos cristales, formas amorfas, sales, hidratos y solvatos de los compuestos de la invención.

5 Adicionalmente, se desvelan profármacos de los compuestos de la invención. En general, dichos profármacos son derivados funcionales de los compuestos de la invención que pueden convertirse fácilmente en compuestos que son necesarios para los cuerpos vivos. En consecuencia, en el método de tratamiento de diversas enfermedades en la invención, el término "administración" incluye no solo la administración de un compuesto específico sino también la administración de un compuesto que, después de ser administrado a los pacientes, puede convertirse en el compuesto específico en los cuerpos vivos. Se describen procedimientos convencionales para la selección y la producción de derivados profármacos adecuados, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Los metabolitos de estos compuestos incluyen compuestos activos que se producen poniendo los compuestos de la invención en un entorno biológico.

15 Son ejemplos de los compuestos de fórmula (I) y sus sales y ésteres, por ejemplo, los compuestos y sus sales y ésteres descritos en los Ejemplos; y son más preferidos los siguientes compuestos:

3-(2-alil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N,N-dimetilbenzamida,
 20 2-alil-6-[[3-(hidroximetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-(3-tienil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona,
 2-alil-1-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona,
 2-alil-1-[3-(dimetilaminometil)fenil]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona,
 25 3-(2-etil-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N,N-dimetilbenzamida,
 2-alil-6-[[3-hidroximetil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona,
 30 2-alil-1-(6-aminopiridin-2-il)-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona,
 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona,
 2-alil-6-[[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona,
 35 6-[[4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil]amino]-2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona,
 2-alil-6-[[4-(2-hidroxi-1-piperazin-1-il)fenil]amino]-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona,
 2-alil-1-[6-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-il]-6-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona,
 40 2-alil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-[6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona,
 N-[[6-(2-alil[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il]metil]-N-metilmetanosulfonamida,
 45 2-bencil-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona,
 1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-2-(2-propinil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona,
 2-(2-clorofenil)-1-[6-(1-hidroxiciclobutil)piridin-2-il]-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona,
 50 1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-2-isopropil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona,
 1-[6-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)piridin-2-il]-2-isopropil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona,
 1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-2-isopropil-6-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona, y
 55 2-alil-1-[6-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona, más preferiblemente,
 3-(2-alil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N,N-dimetilbenzamida,
 60 2-alil-6-[[3-(hidroximetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-(3-tienil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona,
 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona,
 1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-2-(2-propinil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona,
 65 1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-2-isopropil-6-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-

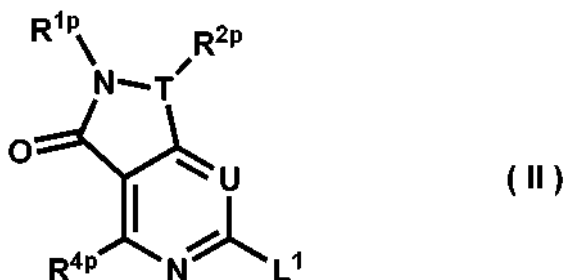
3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona, y
 2-alil-1-[6-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-
 3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona.

5 A continuación se describen métodos para producir los compuestos de la invención.

Los compuestos (I) de la invención pueden producirse, por ejemplo, de acuerdo con los métodos de producción mencionados más adelante o de acuerdo con los métodos mostrados en los Ejemplos y Ejemplos de Producción. Sin embargo, los métodos de producción para los compuestos (I) de la invención no deben limitarse a esos ejemplos de
 10 reacción.

Método de Producción 1

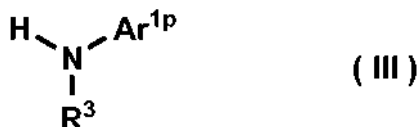
15 Un compuesto de una fórmula general (II):



en la que;

- 20 T y U son ambos átomos de nitrógeno; L¹ es un grupo saliente;
 R^{1p} es un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior o un grupo ciclo-alquilo inferior, que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, o es un grupo arilo, un grupo aralquilo o un grupo heteroaromático, que puede tener un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior y un grupo amino opcionalmente protegido;
 25 R^{2p} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior o un grupo alquinilo inferior, o es un grupo arilo, un grupo aralquilo o un grupo heteroaromático, que puede tener un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo de -Q^{4p}-A^{4p}(R^{1gp})R^{1hp}, un grupo de -Q^{5p}-Ar^{ap} y un grupo carboxilo opcionalmente protegido, en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquilo inferior, el grupo alquenilo inferior o el grupo alquinilo inferior pueden estar
 30 independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo opcionalmente protegido o un grupo de -N(R^{1ip})-, y/o sustituidos con un átomo de halógeno; A^{4p} es un átomo de nitrógeno, o es un grupo metino opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxil-alquilo inferior opcionalmente protegido;
 35 Ar^{ap} es un grupo arilo o un grupo heteroaromático, que puede tener un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo hidroxil-alquilo inferior opcionalmente protegido;
 Q^{4p} es un enlace sencillo o un grupo alquileo inferior, en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno o un grupo carbonilo opcionalmente protegido, y/o sustituidos con un grupo alquilo inferior;
 40 Q^{5p} es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo carbonilo opcionalmente protegido o un grupo alquileo inferior, en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo carbonilo opcionalmente protegido, y/o sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior;
 45 R^{1gp} y R^{1hp} son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior, un grupo alcanoilo inferior, un grupo alcocarbonilo inferior o un grupo alquilsulfonilo inferior, o forman juntos un grupo alquileo inferior en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo opcionalmente protegido o un grupo de -N(R^{1ip})-, y/o sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior;
 50 R^{1ip} es un grupo protector de imino, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo halo-alquilo inferior;
 R^{1jp} es un grupo protector de imino, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;
 R^{4p} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo alquilo inferior o un grupo de -N(R^{1kp})R^{1mp};
 55 R^{1kp} y R^{1mp} son independientemente un grupo protector de amino o imino, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; T y U tienen los mismos significados de antes, se hace reaccionar con un compuesto de una fórmula

general (III) o su sal:



en la que;

5

Ar^{1p} es un grupo arilo o un grupo heteroaromático, que puede tener un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcanoilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior, un grupo de -Q^{1p}-A^{1p}-Q²-A^{2p}(R^{1ap})R^{1bp} y unos grupos hidroxil-alquilo inferior, hidroxil-alquilamino inferior e hidroxil-alquilcarbamoilo inferior opcionalmente protegidos;

10

A^{1p} es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o es un grupo imino opcionalmente sustituido con un grupo protector de imino o un grupo alquilo inferior;

A^{2p} es un átomo de nitrógeno, o es un grupo metino o un grupo 1-vinil-2-ilideno que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxil-alquilo inferior opcionalmente protegido;

15

Q^{1p} es un enlace sencillo, un grupo carbonilo opcionalmente protegido o un grupo metileno opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior;

R^{1ap} y R^{1bp} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxil-alquilo inferior opcionalmente protegido, o forman juntos un grupo alquilen inferior en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquilen inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfínico, un grupo sulfónico, un grupo carbonilo opcionalmente protegido, un grupo vinileno o un grupo de -N(R^{1cp})-, y/o sustituidos con un grupo hidroxilo opcionalmente protegido o un grupo alquilo inferior;

20

R^{1cp} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquénico inferior o un grupo de -Q^{3p}-A^{3p}(R^{1dp})R^{1ep};

25

A^{3p} es un átomo de nitrógeno, o es un grupo metino o un grupo 1-vinil-2-ilideno que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxil-alquilo inferior opcionalmente protegido;

Q^{3p} es un enlace sencillo o un grupo alquilen inferior, en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquilen inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo carbonilo opcionalmente protegido, un grupo sulfínico o un grupo sulfónico, y/o sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido o un grupo alquilo inferior;

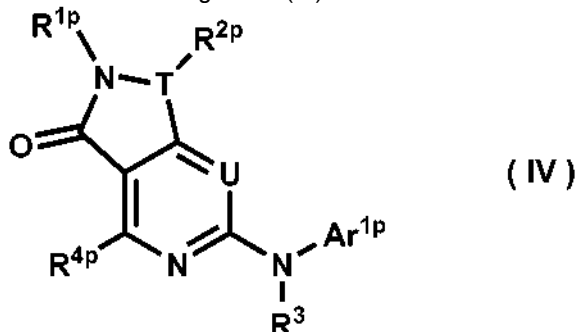
30

R^{1dp} y R^{1ep} son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxil-alquilo inferior opcionalmente protegido, o forman juntos un grupo alquilen inferior en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquilen inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfínico, un grupo sulfónico, un grupo carbonilo opcionalmente protegido, un grupo vinileno o un grupo de -N(R^{1fp})-, y/o sustituidos con un grupo hidroxilo opcionalmente protegido o un grupo alquilo inferior;

35

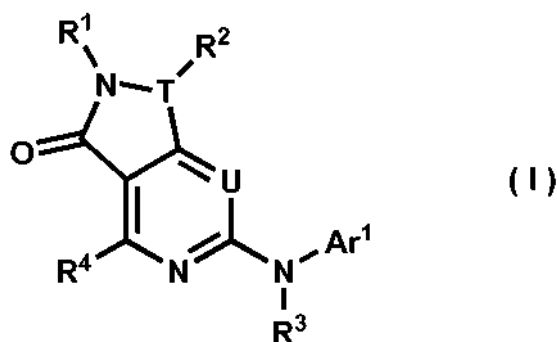
R^{1fp} es un grupo protector de imino, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alquénico inferior o un grupo alcanoilo inferior; Q² y R³ tienen los mismos significados de antes, para dar un compuesto de una fórmula general (IV):

40



45

en la que Ar^{1p}, R^{1p}, R^{2p}, R³, R^{4p}, T y U tienen los mismos significados de antes, y opcionalmente el grupo protector se retira de el para producir un compuesto de una fórmula general (I):



en la que Ar¹, R¹, R², R³, R⁴, T y U tienen los mismos significados de antes.

5 El grupo saliente para L¹ incluye, por ejemplo, un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo; un grupo de sulfonilo orgánico, tal como un grupo metilsulfinilo, un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo fenilsulfonilo; y un grupo de sulfonilo orgánico, tal como un grupo metilsulfonilo, un grupo trifluorometilsulfonilo, un grupo p-tolilsulfonilo; preferiblemente un átomo de cloro, un grupo metilsulfinilo, un grupo metilsulfonilo.

10 Este método de producción es un método general para producir los compuestos de fórmula (I).

15 En la reacción anterior, cuando los reactantes tienen un grupo amino, un grupo imino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo carbonilo o similar, que no participa en la reacción, entonces el grupo amino, el grupo imino, el grupo hidroxilo, el grupo carboxilo y el grupo carbonilo pueden estar adecuadamente protegidos con un grupo protector de amino o imino, un grupo protector de hidroxilo, un grupo protector de carboxilo o un grupo protector de carbonilo, y por lo tanto los reactantes pueden hacerse reaccionar, y después de la reacción, el grupo protector puede retirarse.

20 No definido específicamente, el "grupo protector de amino o imino" puede ser uno cualquiera que tenga su función. Por ejemplo, este incluye un grupo aralquilo, tal como un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo 3,4-dimetoxibencilo, un grupo o-nitrobencilo, un grupo p-nitrobencilo, un grupo benzhidrilo, un grupo tritilo; un grupo alcanóilo inferior, tal como un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo pivaloilo; un grupo benzoilo; un grupo arilalcanoilo, tal como un grupo fenilacetilo, un grupo fenoxiacetilo; un grupo alcoxycarbonilo inferior, tal como un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propiloxycarbonilo, un grupo *terc*-butoxycarbonilo; un grupo aralquilo oxycarbonilo, tal como un grupo benciloxycarbonilo, un grupo p-nitrobenciloxycarbonilo, un grupo fenetiloxycarbonilo; un grupo alquilsililo inferior, tal como un grupo trimetilsililo, un grupo *terc*-butildimetilsililo; un grupo tetrahidropirano; un grupo trimetilsililetoximetilo; un grupo alquilsulfonilo inferior, tal como un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo; un grupo arilsulfonilo, tal como bencenosulfonilo, un grupo toluenosulfonilo; y es especialmente preferiblemente un grupo acetilo, un grupo benzoilo, un grupo *terc*-butoxycarbonilo, un grupo trimetilsililetoximetilo, un grupo metilsulfonilo.

35 No definido específicamente, el "grupo protector de hidroxilo" puede ser uno cualquiera que tenga su función. Por ejemplo, este incluye un grupo alquilo inferior, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo *terc*-butilo; un grupo alquilsililo inferior, tal como un grupo trimetilsililo, un grupo *terc*-butildimetilsililo; un grupo alcoximetilo inferior, tal como un grupo metoximetilo, un grupo 2-metoxietoximetilo; un grupo tetrahidropirano; un grupo trimetilsililetoximetilo; un grupo aralquilo, tal como un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo 2,3-dimetoxibencilo, un grupo o-nitrobencilo, un grupo p-nitrobencilo, un grupo tritilo; un grupo acilo, tal como un grupo formilo, un grupo acetilo; y es especialmente preferiblemente un grupo metilo, un grupo metoximetilo, un grupo tetrahidropirano, un grupo tritilo, un grupo trimetilsililetoximetilo, un grupo *terc*-butildimetilsililo, un grupo acetilo.

40 No definido específicamente, el "grupo protector de carboxilo" puede ser uno cualquiera que tenga su función. Por ejemplo, este incluye un grupo alquilo inferior, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo *terc*-butilo; un grupo halo-alquilo inferior, tal como un grupo 2,2,2-tricloroetilo; un grupo alqueno inferior, tal como un grupo alilo; un grupo aralquilo, tal como un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo p-nitrobencilo, un grupo benzhidrilo, un grupo tritilo; y es especialmente preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo alilo, un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo benzhidrilo.

50 No definido específicamente, el "grupo protector de carbonilo" puede ser uno cualquiera que tenga su función. Por ejemplo, este incluye acetales y cetales, tales como etileno cetal, trimetileno cetal, dimetileno cetal.

55 Para la reacción del compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III), en general, se usa una cantidad equimolar o cantidad molar en exceso, preferiblemente de una cantidad equimolar a 1,5 moles del compuesto (III) en relación a un mol del compuesto (II).

La reacción se consigue generalmente en un disolvente inerte. El disolvente inerte es, por ejemplo, preferiblemente tolueno, benceno, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido y sus disolventes mixtos.

5 Preferiblemente, la reacción se consigue en presencia de una base. La base incluye, por ejemplo, bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina; y bases inorgánicas, tales como hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico, hidróxido potásico.

10 La cantidad de la base que va a usarse puede ser generalmente de una cantidad equimolar a una cantidad molar en exceso, preferiblemente de 1 a 3 moles en relación a un mol del compuesto de fórmula (II).

La temperatura de reacción puede ser generalmente de 0 °C a 200 °C, preferiblemente de 20 °C a 150 °C.

15 El tiempo de reacción puede ser generalmente de 5 minutos a 7 días, preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

Después de la reacción, el sistema puede procesarse de una manera ordinaria para obtener un producto en bruto del compuesto de fórmula (IV). Así obtenido, el compuesto de fórmula (IV) se purifica de una manera convencional, o no se purifica, opcionalmente se procesa para retirar el grupo protector del grupo amino, el grupo hidroxilo, el grupo carboxilo y el grupo carbonilo de los mismos, opcionalmente se combina adecuadamente, produciendo de este modo el compuesto de fórmula (I).

20

El método de retirada de los grupos protectores varía, dependiendo del tipo de grupo protector y de la estabilidad del compuesto pretendido (I). Por ejemplo, la desprotección puede conseguirse de acuerdo con métodos descritos en las referencias [véase Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª. Ed., por T. W. Greene, John Wiley & Sons (1999)] o de acuerdo con métodos similares a los mismos. Por ejemplo, pueden emplearse en el presente documento un método de solvólisis con un ácido o una base, que comprende procesar el compuesto protegido con de 0,01 moles a un gran exceso de una cantidad de un ácido, preferiblemente ácido trifluoroacético, ácido fórmico o ácido clorhídrico, o con de una cantidad equimolar a un gran exceso de una cantidad de una base, preferiblemente hidróxido potásico o hidróxido de calcio; y un método de reducción química con un complejo de hidruro metálico, o reducción catalítica con un catalizador de paladio-carbono o un catalizador de níquel Raney.

25

30

Los compuestos de fórmula (I) pueden aislarse y purificarse fácilmente en cualquier método de separación ordinario. Son ejemplos del método, por ejemplo, extracción de disolventes, recristalización, cromatografía en columna, cromatografía preparativa de capa fina.

35

Los compuestos pueden convertirse en sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de una manera convencional; y por el contrario, sus sales o ésteres también pueden convertirse en compuestos libres de una manera convencional.

40

"Sales" del compuesto de fórmula (III) significa sales ordinarias usadas en el campo de la química orgánica. Por ejemplo, cuando el compuesto tiene un grupo carboxilo, entonces sus sales son sales de adición de bases en el grupo carboxilo; y cuando el compuesto tiene un grupo amino o un grupo heterocíclico básico, entonces sus sales son sales de adición de ácidos en el grupo amino o el grupo heterocíclico básico.

45

Las sales de adición de bases incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio, sales de magnesio; sales de amonio; sales de aminas orgánicas, tales como sales de trimetilamina, sales de trietilamina, sales de dicitlohexilamina, sales de etanolamina, sales de dietanolamina, sales de trietanolamina, sales de procaína, sales de N,N'-dibenciletildiamina.

50

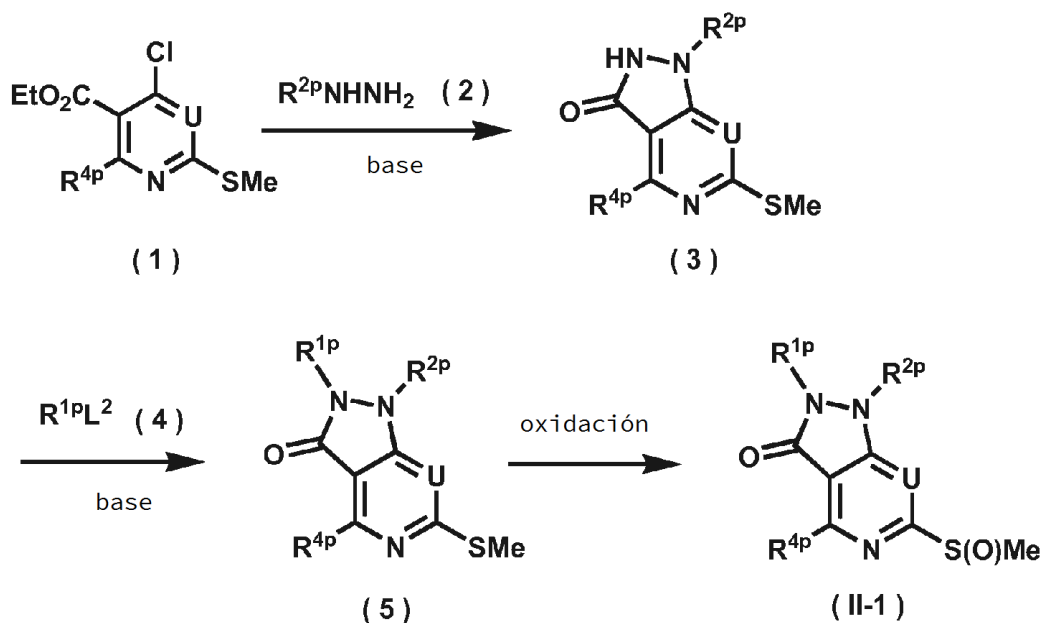
Las sales de adición de ácidos incluyen, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos, tales como clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos; sales de ácidos orgánicos, tales como maleatos, fumaratos, tartratos, citratos, ascorbatos, trifluoroacetatos; sulfonatos, tales como metanosulfonatos, isetionatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos.

55

Los compuestos de fórmulas (II) y (III) pueden estar disponibles en el mercado, o pueden producirse de acuerdo con métodos descritos en las referencias [véanse documentos WO2006/004040, WO2003/037872; Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 48, pp. 2371-2387; Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 14, pp. 5793-5797; Journal of the Chemical Society, Perkin Transaction II, Vol. 3, p. 843] o de acuerdo con métodos similares a los mismos, o de acuerdo con los métodos que se describen a continuación, o de acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos y Ejemplos de Producción, opcionalmente combinados adecuadamente.

60

Método de Producción A



en el que Et es un grupo etilo; L² es un grupo saliente; Me es un grupo metilo; R^{1p}, R^{2p}, R^{4p} y U tienen los mismos significados de antes.

5

El método de producción A es un método para producir un compuesto de fórmula (II) donde el grupo saliente para L¹ es un grupo metilsulfinilo y T es un átomo de nitrógeno, o es decir, un compuesto de fórmula (II-1).

10

De acuerdo con este método de producción, el compuesto de fórmula (II-1) puede producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (1) y un derivado de hidrazina de fórmula (2) en presencia de una base para dar un compuesto de fórmula (3), y después de esto introduciendo un grupo de R^{1p} en el compuesto (3) para dar un compuesto (5), y finalmente oxidando el grupo metililo en el compuesto (5) en un grupo metilsulfinilo.

15

En la etapa de hacer reaccionar compuesto de fórmula (1) y el derivado de hidrazina de fórmula (2) en presencia de una base para dar el compuesto de fórmula (3), en general, se usan de 0,5 moles a una cantidad molar en exceso, preferiblemente de una cantidad equimolar a 3,0 moles del derivado hidrazina (2) en relación a un mol del compuesto (1).

20

En general, la reacción se consigue en un disolvente inerte. El disolvente inerte es, por ejemplo, preferiblemente cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, éter etílico, benceno, tolueno, dimetilformamida o sus disolventes mixtos.

25

Preferiblemente, la reacción se consigue en presencia de una base. La base incluye, por ejemplo, bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina; bases inorgánicas, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico.

30

En general, la cantidad de la base que debe usarse es preferiblemente de una cantidad equimolar a una cantidad molar en exceso en relación a un mol del compuesto (1). Cuando la base es líquida, entonces la base puede servir también como disolvente.

La temperatura de reacción puede ser generalmente de -78 °C a 100 °C, preferiblemente de 20 °C a 80 °C.

El tiempo de reacción puede ser generalmente de 5 minutos a 7 días, preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

35

En la etapa de hacer reaccionar el compuesto (3) y el compuesto (4) para dar el compuesto (5), en general, se usan de 0,5 moles a una cantidad molar en exceso, preferiblemente de 2,0 moles a 5,0 moles del compuesto (4) en relación a un mol del compuesto (3).

40

El grupo saliente para L² es preferiblemente un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo.

45

En general, la reacción puede conseguirse en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, benceno, tolueno, acetonitrilo, dimetilformamida, en presencia de una base, tal como hidruro sódico, amida sódica, alcóxido sódico, o en un disolvente, tal como metanol, etanol, acetonitrilo en presencia de una base, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico.

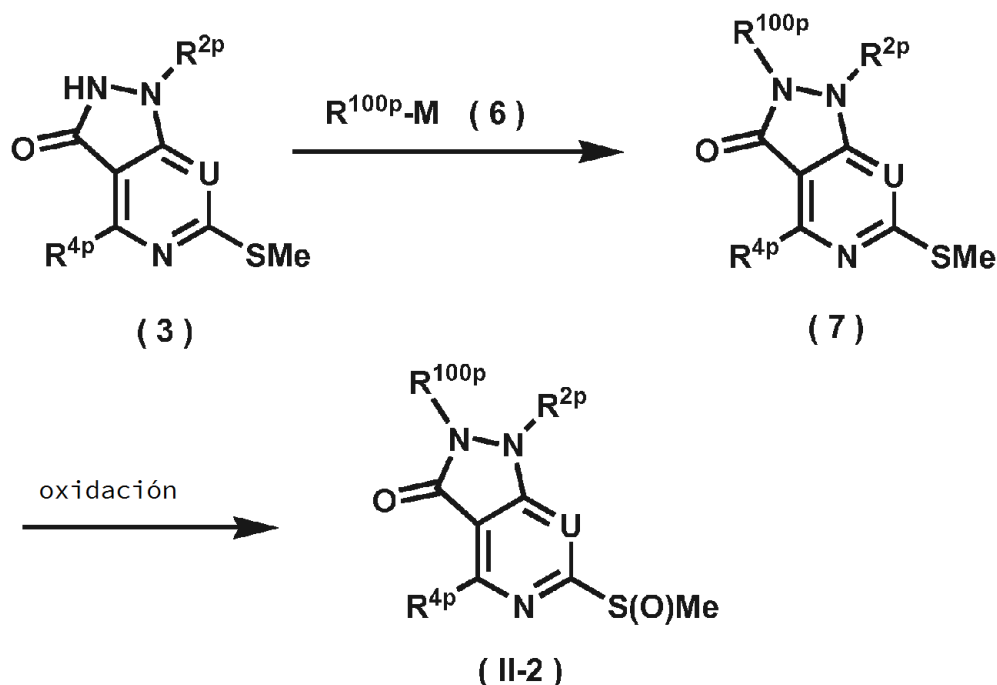
En general, la temperatura de reacción es preferiblemente de 0 °C al punto de ebullición del disolvente usado en la reacción; y, en general, el tiempo de reacción es preferiblemente de 1 hora a 48 horas.

A la etapa de oxidar el grupo metilitio en el compuesto (5) para producir el compuesto (II-1), puede aplicarse un método de oxidación de un grupo metilitio en un grupo metilsulfinilo o un grupo metilsulfonilo *per se* bien conocido en el campo de la química orgánica. En general, por ejemplo, en un disolvente inerte, tal como benceno, tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo o dimetilformamida, pueden usarse de 0,5 moles a una cantidad molar en exceso, preferiblemente de una cantidad equimolar a 1,5 moles de un agente de oxidación, tal como ácido metacloroperbenzoico u oxona en relación a un mol del compuesto (5) para la oxidación.

La temperatura de reacción es, en general, preferiblemente de 0 °C al punto de ebullición del disolvente usado en la reacción; y, en general, el tiempo de reacción es preferiblemente de 30 minutos a 8 horas.

Los compuestos de fórmulas (1) y (2) pueden estar disponibles en el mercado, o pueden producirse de acuerdo con métodos conocidos o de acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos, o de acuerdo con métodos similares a los mismos, opcionalmente combinados adecuadamente.

Método de Producción B



en el que M es un átomo de metal orgánico ordinario; R^{100p} es un grupo arilo, un grupo aralquilo o un grupo heteroaromático, que puede tener un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior y un grupo amino opcionalmente protegido; Me, R^{2p} , R^{4p} y U tienen los mismos significados de antes.

El método de producción B es un método para producir un compuesto de fórmula (II) en la que R^{1p} es un grupo arilo, un grupo aralquilo o un grupo heteroaromático que puede tener un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior y un grupo amino opcionalmente protegido, el grupo saliente para L^1 es un grupo metilsulfinilo, y T es un átomo de nitrógeno, o es decir, un compuesto de fórmula (II-2).

De acuerdo con este método de producción, el compuesto de fórmula (II-2) puede producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (3), que se produce de acuerdo con el método de producción A, y un compuesto de metal orgánico de fórmula (6) en presencia de un catalizador de sal de metal o un reactivo de sal de metal para dar un compuesto de fórmula (7), y después oxidando el grupo metilitio en el compuesto (7) en un grupo metilsulfinilo.

En la etapa de producir el compuesto (7) haciendo reaccionar el compuesto (3) y el compuesto (6), en general, se usan de 0,5 moles a 5 moles, preferiblemente de 0,7 moles a 3 moles del compuesto (6) en relación a un mol del compuesto (3) en presencia de un catalizador de sal de metal o un reactivo de sal de metal.

El catalizador de sal de metal o el reactivo de sal de metal que debe usarse en la reacción es, por ejemplo, un metal de

transición usado generalmente en reacciones de acoplamiento cruzado, tal como cobre, níquel, paladio; y, por ejemplo, se prefieren acetato de cobre (II), trifluorometanosulfonato de cobre, yoduro de cobre.

5 El átomo de metal orgánico ordinario para M significa un átomo de metal orgánico usado generalmente en reacciones de acoplamiento cruzado, incluyendo, por ejemplo, litio, boro, silicio, magnesio, aluminio, cinc, estaño, y más preferiblemente boro, cinc, estaño. Los modos concretos en uso son, por ejemplo, ácido bórico o boratos con boro; cloruro de cinc, bromuro de cinc o yoduro de cinc con cinc; y tri-alquilo inferior-estaño con estaño.

10 La reacción puede conseguirse generalmente en un disolvente inerte. El disolvente inerte es, por ejemplo, preferiblemente agua, benceno, tolueno, xileno, cloruro de metileno, cloroformo, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, y sus disolventes mixtos.

15 La temperatura de reacción puede ser generalmente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente usado en la reacción, preferiblemente de 20 °C a 200 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 7 días, preferiblemente de 24 horas a 3 días.

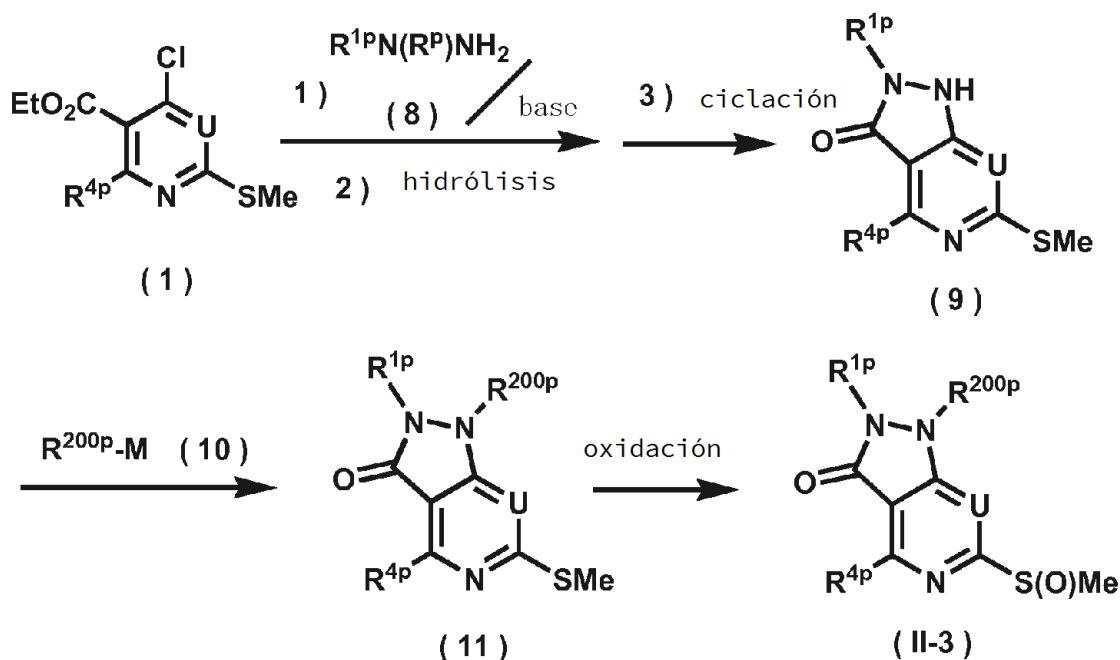
20 Preferiblemente, la reacción se consigue en presencia de una base. La base incluye, por ejemplo, bases inorgánicas, tales como fosfato potásico, hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio; y bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropilamina.

La cantidad de la base que va a usarse puede ser generalmente de 0,5 moles a 5 moles, preferiblemente de una cantidad equimolar a 3 moles en relación a un mol del compuesto (3).

25 La etapa de oxidar el grupo metilitio en el compuesto (7) para producir el compuesto (II-2) puede conseguirse de la misma manera que la de la etapa de oxidar el grupo metilitio en el compuesto (5) para producir el compuesto (II-1) en el método de producción A.

30 El compuesto de fórmula (6) puede estar disponible en el mercado o puede producirse de acuerdo con métodos conocidos, o de acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos, o de acuerdo con métodos similares a los mismos, opcionalmente combinados adecuadamente.

Método de Producción C



35 en el que R^p es un átomo de hidrógeno, o un grupo protector de imino; R^{200p} es un grupo arilo, un grupo aralquilo o un grupo heteroaromático, que puede tener un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo de $-Q^{4p}-A^{4p}(R^{1gp})R^{1hp}$, un grupo de $-Q^{5p}-Ar^{ap}$ y un grupo carboxilo

40 opcionalmente protegido; A^{4p} , Ar^{ap} , Et, M, Me, Q^{4p} , Q^{5p} , R^{1gp} , R^{1hp} , R^{1p} , R^{4p} y U tienen los mismos significados de antes.

El grupo protector de imino para R^P es, por ejemplo, preferiblemente un grupo bencilo, un grupo parametoxibencilo, un grupo *tert*-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo.

5 El método de producción C es un método para producir un compuesto de fórmula (II) donde R^{2p} es un grupo arilo, un grupo aralquilo o un grupo heteroaromático, que puede tener un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo de $-Q^{4p}-A^{4p}(R^{1gp})R^{1hp}$, un grupo de $-Q^{5p}-Ar^{ap}$ y un grupo carboxilo opcionalmente protegido, el grupo saliente para L^1 es un grupo metilsulfínico y T es un átomo de nitrógeno, o es decir, un compuesto de fórmula (II-3).

10 De acuerdo con este método de producción, el compuesto de fórmula (II-3) puede producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (1) y un derivado de hidrazina de fórmula (8) en presencia de una base, después hidrolizando el compuesto resultante y ciclándolo para dar un compuesto de fórmula (9), y después haciendo reaccionar el compuesto (9) con un compuesto de metal orgánico de fórmula (10) en presencia de un catalizador para introducir así un grupo de R^{200p} en el mismo para dar un compuesto (11), y finalmente oxidando el grupo metiltio en el compuesto (11) en un
15 grupo metilsulfonilo.

En la etapa de hacer reaccionar compuesto de fórmula (1) y el derivado de hidrazina de fórmula (8) en presencia de una base, en general, la cantidad del derivado de hidrazina (8) que debe usarse puede ser de 0,5 moles a una cantidad molar en exceso, preferiblemente de una cantidad equimolar a 1,5 moles en relación a un mol del compuesto (1).
20

La reacción puede conseguirse generalmente en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, diisopropiletamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, o una base inorgánica, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, en un disolvente inerte, tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, éter etílico, benceno, tolueno, dimetilformamida, o sus disolventes mixtos.
25

En general, la cantidad de la base que debe usarse es preferiblemente de una cantidad equimolar a una cantidad molar en exceso en relación a un mol del compuesto (1). Cuando la base es líquida, la base puede servir también como disolvente.

30 La temperatura de reacción puede ser generalmente de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a $200\text{ }^\circ\text{C}$, preferiblemente de $20\text{ }^\circ\text{C}$ a $100\text{ }^\circ\text{C}$.

El tiempo de reacción puede ser generalmente de 5 minutos a 7 días, preferiblemente de 8 horas a 24 horas.

35 A la etapa de hidrolizar el compuesto obtenido en la reacción anterior, puede aplicarse un método de hidrólisis de carboxilatos *per se* bien conocido en el campo de la química orgánica. En general, en un disolvente, tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, agua o en sus disolventes mixtos, el compuesto puede procesarse con un ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o una base, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de calcio.

40 En general, la temperatura de reacción es preferiblemente de $50\text{ }^\circ\text{C}$ al punto de ebullición del disolvente usado en la reacción; y en general, el tiempo de reacción es preferiblemente de 1 hora a 48 horas.

Después de la hidrólisis, el compuesto resultante se cicla para producir el compuesto (9). Para esto, el líquido de reacción puede hacerse ácido después de la hidrólisis, después de lo cual la ciclación puede seguir como tal. En caso de que la ciclación no continúe, el compuesto hidrolizado puede someterse a reflujo con calor en presencia de anhídrido acético, o el compuesto hidrolizado puede procesarse con cloruro de tionilo para conseguir la ciclación pretendida del compuesto.
45

En la ciclación con anhídrido acético, la cantidad de anhídrido acético que debe usarse es preferiblemente una cantidad molar en exceso, y el tiempo de reacción es, en general, preferiblemente de 1 hora a 48 horas.
50

En el caso donde el compuesto hidrolizado se procesa con cloruro de tionilo, la cantidad de cloruro de tionilo que debe usarse es preferiblemente una cantidad molar en exceso, y el tiempo de reacción es, en general, preferiblemente de 1 hora a 48 horas.
55

La etapa de hacer reaccionar el compuesto (9) con el compuesto de metal orgánico de fórmula (10) en presencia de un catalizador para introducir así un grupo de R^{200p} en el mismo para producir el compuesto (11) puede conseguirse de la misma manera que la de la etapa de producir el compuesto (6) a partir del compuesto (3) en el método de producción B.
60

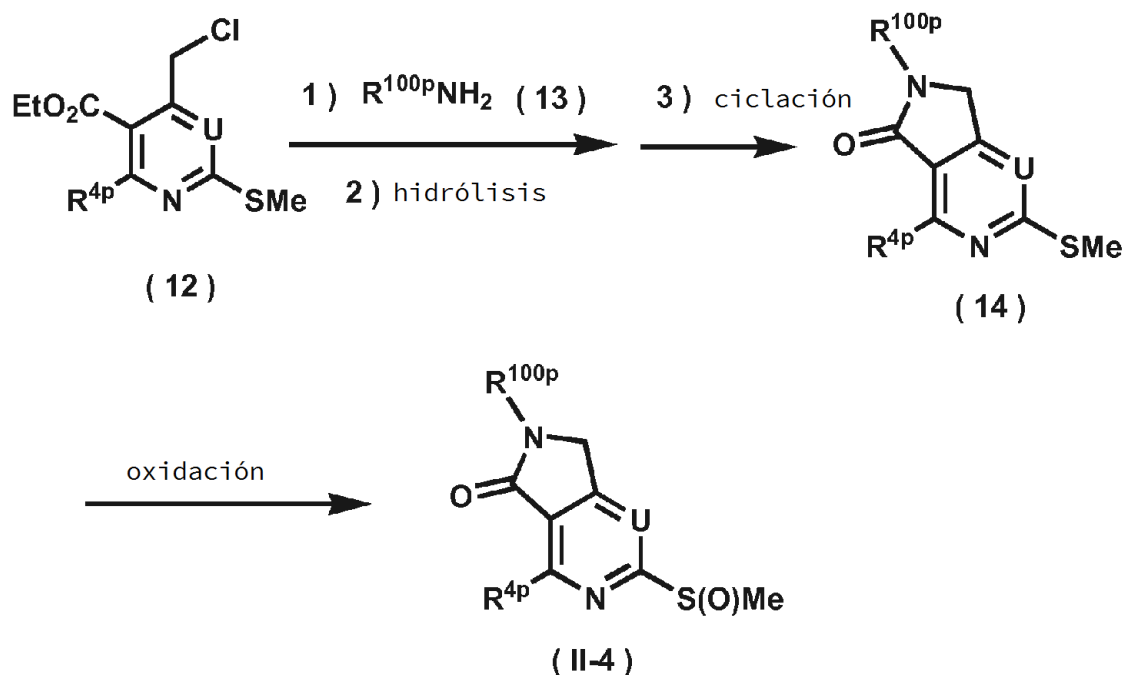
La etapa anterior también puede conseguirse, usando un compuesto de haluro que tiene un grupo de R^{200p} en lugar del compuesto de metal orgánico de fórmula (10). Cuando se usa tal compuesto de haluro, entonces el catalizador es preferiblemente un complejo de yoduro de cobre (I)-diamina.

65 La etapa de oxidar el grupo metiltio en el compuesto (11) para producir el compuesto (II-3) puede conseguirse de la misma manera que la de la etapa de oxidar el grupo metiltio en el compuesto (5) para producir el compuesto (II-1) en el

método de producción A.

El compuesto de fórmula (8) puede estar disponible en el mercado, o pueden producirse de acuerdo con métodos conocidos o de acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos, o de acuerdo con métodos similares a los mismos, opcionalmente combinados adecuadamente.

Método de Producción D



10

en el que Et, Me, R^{4p}, R^{100p} y U tienen los mismos significados de antes.

15

El método de producción D es un método para producir un compuesto de fórmula (II) en que R^{1p} es un grupo arilo, un grupo aralquilo o un grupo heteroaromático, que puede tener un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior y un grupo amino opcionalmente protegido, el grupo saliente para L¹ es un grupo metilsulfinilo, y T es un grupo metino, o es decir, un compuesto de fórmula (II-4).

20

De acuerdo con este método de producción, el compuesto de fórmula (II-4) puede producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (12) y un compuesto de amino de fórmula (13), después hidrolizando el compuesto resultante y ciclándolo para dar un compuesto de fórmula (14), y después de esto oxidando el grupo metililo en el compuesto (14) en un grupo metilsulfinilo.

25

En la reacción del compuesto de fórmula (12) y el compuesto de amino de fórmula (13), en general, la cantidad del compuesto de amino (13) puede ser de 0,5 moles a una cantidad molar en exceso, preferiblemente de una cantidad equimolar a 1,5 moles en relación a un mol del compuesto (12).

30

En general, la reacción puede realizarse en un disolvente inerte. El disolvente inerte es, por ejemplo, preferiblemente metanol, etanol, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, éter etílico, benceno, tolueno, dimetilformamida, o sus disolventes mixtos.

35

Preferiblemente, la reacción se consigue en presencia de una base. La base incluye, por ejemplo, bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, 2,6-lutidina; y bases inorgánicas, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico.

40

En general, la cantidad de la base que debe usarse es preferiblemente de una cantidad equimolar a una cantidad molar en exceso en relación a un mol del compuesto (12). Cuando la base es líquida, la base puede servir también como disolvente.

En general, la temperatura de reacción puede ser de -78 °C a 200 °C, preferiblemente de 20 °C a 120 °C.

El tiempo de reacción puede ser generalmente de 5 minutos a 7 días, preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

A la etapa de hidrolizar el compuesto obtenido en la reacción anterior, puede aplicarse un método de hidrólisis de carboxilatos *per se* bien conocido en el campo de la química orgánica. La etapa de hidrólisis puede conseguirse de la misma manera que la de la etapa de hidrólisis después de la reacción del compuesto (1) y el compuesto de hidrazina (8) en el método de producción C.

5 Después de la hidrólisis, el compuesto resultante se cicla para producir el compuesto (14). En esta etapa, por ejemplo, el compuesto obtenido después de la hidrólisis puede procesarse con un agente de condensación, tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-pirrolidinofosfonio, hexafluorofosfato de bromo-tris(dimetilamino)fosfonio, difenilfosforilazida, 1,1'-carbonildiimidazol, en un disolvente inerte, tal como cloruro de metileno, butanol, cloroformo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, piridina sus mezclas.

15 En general, la cantidad del agente de condensación que debe usarse puede ser de 1 mol a una cantidad molar en exceso, preferiblemente de 1 mol a 1,5 moles en relación a un mol del compuesto de partida.

La temperatura de reacción puede ser generalmente de -50 °C a 100 °C, preferiblemente de -20 °C a 50 °C.

20 El tiempo de reacción puede ser generalmente de 30 minutos a 7 días, preferiblemente de 1 hora a 24 horas.

La etapa de oxidar el grupo metiltio en el compuesto (14) para producir el compuesto (II-4) puede conseguirse de la misma manera que la de la etapa de oxidar el grupo metiltio en el compuesto (5) para producir el compuesto (II-1) en el método de producción A.

25 Los compuestos de fórmulas (12) y (13) pueden estar disponibles en el mercado, o pueden producirse de acuerdo con métodos conocidos o de acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos o de acuerdo con métodos similares a los mismos, opcionalmente combinados adecuadamente.

30 Los ejemplos de ensayos farmacéuticos para los compuestos de la invención se muestran a continuación.

Ensayo farmacéutico 1 (efecto inhibidor de la cinasa Weel)

(1) Purificación de la cinasa Weel:

35 Un ADNc de la cinasa Weel con glutatión-S-transferasa (GST) fusionada en el amino terminal de la misma se insertó en un vector de expresión de baculovirus para construir un baculovirus recombinante, con el que se infectaron células de una estirpe celular de insecto Sf9 para su alta expresión en las mismas. Las células infectadas se recuperaron y se solubilizaron y después la proteína cinasa Weel marcada con GST se adsorbió en una columna de glutatión y se eluyó de la columna con glutatión, y la fracción activa se desaló en una columna de desalación para proporcionar una enzima purificada.

(2) Determinación de la actividad de la cinasa Weel:

45 En la determinación de la actividad de la cinasa Weel se usó como sustrato un péptido sintético, bromhidrato de poli(Lys,Tyr) (Lys:Tyr (4:1)) comprado en Sigma.

50 La cantidad de la mezcla de reacción era de 21,1 µl; y la composición del tampón de reacción era tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,4)/cloruro de magnesio 10 mM/ditiotreitol 1 mM. La cinasa Weel purificada, 2,5 µg del péptido sustrato, 10 µM de trifosfato de adenosina (ATP) no marcado y 1 µCi de ATP marcado con [γ -³³P] (2500 Ci/mmol o más) se añadieron al mismo y se incubaron a 30 °C durante 30 minutos. A continuación, se añadieron 10 µl de tampón fosfato 350 mM a la mezcla de reacción para detener la reacción. El péptido sustrato se adsorbió en una placa de 96 pocillos con filtro de papel P81, después se lavó varias veces con tampón fosfato 130 mM y su radiactividad se contó con un contador de centelleo líquido. El ATP marcado con [γ -³³P] se compró en Amersham Bioscience.

55 Para añadir el compuesto de ensayo al sistema de reacción, el compuesto se diluyó con dimetilsulfóxido (DMSO) para preparar una serie de diluciones. Se añadieron 1,1 µl de cada dilución al sistema de reacción. Como control, se añadieron 1,1 µl de DMSO al sistema de reacción.

60 Como en la Tabla 1, los compuestos de la invención presentan una excelente actividad inhibidora de Weel.

Tabla 1

Compuesto	Efecto inhibidor de Weel (CI50, nM)
Ejemplo 1	7
Ejemplo 3	7,6

Compuesto	Efecto inhibidor de Weel (CI50, nM)
Ejemplo 19	13
Ejemplo 26	18
Ejemplo 29	20
Ejemplo 52	12
Ejemplo 53	11
Ejemplo 98	14
Ejemplo 99	8,8
Ejemplo 111	24
Ejemplo 113	6,3
Ejemplo 137	26
Ejemplo 147	24
Ejemplo 148	17

El efecto inhibidor de la fosforilación de la tirosina 15 de Cdc2 de los compuestos de fórmula (I) de la invención se describe a continuación.

5 Ensayo Farmacéutico 2 (método de determinación de la potencia del fármaco en las células (efecto inhibidor de la fosforilación de la tirosina 15 de Cdc2 (Cdk1))

a) Reactivos:

10 El suero bovino fetal (FBS) se obtuvo de Morgate; los medios RPMI1640 y DMEM eran de Invitrogen; la camptotecina era de Sigma; la gemcitabina era de Nippon Eli Lilly; el nocodazol y el combinado de inhibidor de proteasa eran de Sigma; el anticuerpo anti-Cdc2 de conejo y el anticuerpo anti-Cdc2 de ratón eran de Santa Cruz Biotechnology; el anticuerpo anti-Cdc2 con tirosina 15 fosforilada de conejo y el anticuerpo IgG anti-ratón marcado con peroxidasa de rábano picante eran de Cell Signaling Technology; el sustrato de peroxidasa TMB SureBlue Reserve era de Kirkegaard and Perry Laboratories.

15 b) Células:

20 Las células de cáncer de pulmón no microcítico humano (NCI-H1299) y las células de cáncer de colon humano (WiDr) se obtuvieron de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC por sus siglas en inglés).

c) Método de determinación del efecto:

25 En el método de uso de las células NCI-H1299, las células se suspendieron en RPMI1640 que contenía FBS al 10 % y la suspensión de células se aplicó a una placa de plástico con proceso Nunclondelta de 96 pocillos (adquirida en Nunc), en una cantidad de 2000 células/100 µl/pocillo, en la que las células se incubaron durante la noche en CO₂ al 5 %-aire al 95 % a 37 °C. Se disolvió camptotecina en dimetilsulfóxido (DMSO) y se diluyeron con RPMI 1640 que contenía FBS al 10 % y después esto se aplicó a la placa en la que las células se habían sembrado previamente, en una cantidad de 50 µl/pocillo de manera que la concentración final de camptotecina fuera de 200 nM. Después, las células se incubaron durante 16 horas a 37 °C en CO₂ al 5 %-aire al 95 %. El compuesto de ensayo se diluyó por etapas con DMSO, después se diluyó con RPMI 1640 que contenía nocodazol 4000 nM que contenía FBS al 10 % y se aplicaron a la placa en la que se habían sembrado las células tratadas con camptotecina, en una cantidad de 50 µl/pocillo. Las células se incubaron durante 8 horas a 37 °C en CO₂ al 5 %-aire al 95 %, después el medio se retiró y se añadió un tampón citolítico a la placa en una cantidad de 100 µl/pocillo, se agitaron a 4 °C durante 2 horas, después se congelaron a -80 °C y se fundieron para proporcionar una solución de células. Se determinaron la Cdc2 y la Cdc2 con la tirosina 15 fosforilada en la solución de células mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y la relación de Cdc2 con la tirosina 15 fosforilada a Cdc2 se calculó para obtener la concentración inhibidora del 50 % de la fosforilación del compuesto de ensayo a las células (CE₅₀, nM). El tampón citolítico utilizado en el presente documento es una solución acuosa que contiene Hepes 20°mM (pH 7,5), cloruro de sodio 150°mM, etilendiaminotetraacetato de disodio 1°mM, (10) octilfenil éter de polioxietileno al 0,1 %, combinado inhibidor de la proteasa al 1 %, ditiotreitól 1°mM, ortovanadato de sodio 2°mM, fluoruro de sodio 10°mM y difosfato de glicerol 10°mM. La Cdc2 se determinó mediante ELISA como se indica a continuación: Una solución de anticuerpo anti-Cdc2 de conejo, que se había diluido 200 veces con tampón carbonato-bicarbonato 50°mM (pH 9,6), se aplicó a una placa de 96 pocillos Maxisorp Immuno (adquirido en Nunc), en una cantidad de 50 µl/pocillo y se mantuvo de forma estacionaria durante la noche a 4 °C con el fin de fijar el anticuerpo en la placa. A continuación, ésta se lavó tres veces con solución

salina tamponada con fosfato (PBS) y se añadió PBS que contenía albúmina de suero bovino al 5 % (BSA al 5 %/PBS) a la misma en una cantidad de 300 µl/pocillo y la mezcla se mantuvo de forma estacionaria a temperatura ambiente durante 2 horas y después se lavó de nuevo tres veces con PBS. Una solución de anticuerpo anti-Cdc2 de ratón que se había diluido 100 veces con monolaurato de sorbitano polioxietileno al 0,05 % y BSA al 1 % que contenía solución salina tamponada con Tris-HCl (BSA al 1 %/TBS-T) se añadió a la misma en una cantidad de 50 µl/pocillo y la solución de células se añadió a la misma en una cantidad de 5 µl/pocillo y se mantuvo de forma estacionaria durante la noche a 4 °C. A continuación, ésta se lavó tres veces con monolaurato de sorbitano polioxietileno al 0,05 % y BSA al 1 % que contenía solución salina tamponada con Tris-HCl (BSA al 1 %/TBS-T) y después se añadió una solución de anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con peroxidasa de rábano picante que se había diluido 2000 veces con BSA al 1 %/TBS-T a la misma en una cantidad de 70 µl/pocillo y se mantuvo de forma estacionaria a temperatura ambiente durante 3 horas. Por último, ésta se lavó cinco veces con BSA al 1 %/TBS-T, después se le añadió un sustrato de peroxidasa TMB SureBlue Reserve en una cantidad de 100 µl/pocillo y se dejó para que se coloreara en un lugar oscuro a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se añadió ácido clorhídrico 1 M a la mezcla en una cantidad de 100 µl/pocillo para detener la reacción y esto se analizó a través de colorimetría. La Cdc2 con la tirosina 15-fosforilada se determinó mediante ELISA como se indica a continuación: Una solución de anticuerpo anti-Cdc2 con tirosina 15 fosforilada de conejo, que se había diluido 100 veces con tampón carbonato-bicarbonato 50 mM (pH 9,6), se aplicó a una placa Maxisorp Immuno de 96 pocillos en una cantidad de 50 µl/pocillo y se mantuvo de forma estacionaria durante la noche a 4 °C con el fin de fijar el anticuerpo en la placa. A continuación, ésta se lavó tres veces con PBS y se añadió BSA al 5 %/PBS en una cantidad de 300 µl/pocillo a la misma y se mantuvo de forma estacionaria a temperatura ambiente durante 2 horas y después se lavó de nuevo tres veces con PBS. Una solución de anticuerpo anti-Cdc2 de ratón que se había diluido 100 veces con BSA al 1 %/TBS-T se añadió a la misma en una cantidad de 50 µl/pocillo y la solución de células se añadió a la misma en una cantidad de 5 µl/pocillo y se mantuvo de forma estacionaria durante la noche a 4 °C. A continuación, esto se lavó tres veces con BSA al 0,1 %/TBS-T y después se le añadió una solución de anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con peroxidasa de rábano picante que se había diluido 2000 veces con BSA al 0,1 %/TBS-T en una cantidad de 70 µl/pocillo y se mantuvo de forma estacionaria a temperatura ambiente durante 3 horas. Por último, esto se lavó cinco veces con BSA al 0,1 %/TBS-T, después se le añadió un sustrato de peroxidasa TMB SureBlue Reserve en una cantidad de 100 µl/pocillo y se dejó que se coloreara en un lugar oscuro a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, se le añadió ácido clorhídrico 1 M en una cantidad de 100 µl/pocillo para detener la reacción y esto se analizó a través de colorimetría.

En el método de uso de las células WiDr, las células se suspendieron en DMEM que contenía FBS al 10 % y la suspensión de células se aplicó a una placa de plástico con proceso Nunclon Delta de 96 pocillos en una cantidad de 2000 células/100 µl/pocillo, en la que las células se incubaron durante la noche en CO₂ al 5 %-aire al 95 % a 37 °C. Se disolvió gemcitabina en PBS y se diluyó con DMEM que contenía FBS al 10 % y después esto se aplicó a la placa en la que las células se habían sembrado previamente, en una cantidad de 50 µl/pocillo de manera que la concentración final de gemcitabina fuera de 100 nM. Después, las células se incubaron durante 24 horas a 37 °C en CO₂ al 5 %-aire al 95 %. El compuesto de ensayo se diluyó por etapas con DMSO, después se diluyó con DMEM que contenía nocodazol 1200 nM que contenía FBS al 10 % y se aplicó a la placa en la que se habían sembrado las células tratadas con gemcitabina, en una cantidad de 50 µl/pocillo. Las células se incubaron durante 8 horas a 37 °C en CO₂ al 5 %-aire al 95 %, después, el cultivo se retiró y se añadió un tampón citolítico a la placa en una cantidad de 100 µl/pocillo, se agitaron a 4 °C durante 2 horas, después se congelaron a -80 °C y se fundieron para proporcionar una solución de células. La Cdc2 y la Cdc2 con la tirosina 15 fosforilada en la solución de células se determinaron a través de ELISA y la relación de Cdc2 con tirosina 15 fosforilada a Cdc2 se calculó para obtener la concentración inhibidora del 50 % de la fosforilación del compuesto de ensayo a las células (CE₅₀, nM). La Cdc2 se determinó mediante ELISA como se indica a continuación: Una solución de anticuerpo anti-Cdc2 de conejo, que se había diluido 200 veces con tampón carbonato-bicarbonato 50 mM (pH 9,6), se aplicó a una placa de plástico Maxisorp de 96 pocillos en una cantidad de 50 µl/pocillo y se mantuvo de forma estacionaria durante la noche a 4 °C con el fin de fijar el anticuerpo en la placa. A continuación, ésta se lavó tres veces con PBS y se añadió BSA al 5 %/PBS a la misma en una cantidad de 300 µl/pocillo y la mezcla se mantuvo de forma estacionaria a temperatura ambiente durante 2 horas y después se lavó de nuevo tres veces con PBS. Una solución de anticuerpo anti-Cdc2 de ratón que se había diluido 100 veces con BSA al 1 %/TBS-T se añadió a la misma en una cantidad de 50 µl/pocillo y la solución de células se añadió a la misma en una cantidad de 10 µl/pocillo y se mantuvo de forma estacionaria durante la noche a 4 °C. A continuación, ésta se lavó tres veces con BSA al 0,1 %/TBS-T y después se añadió una solución de anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con peroxidasa de rábano picante que se había diluido 2000 veces con BSA al 1 %/TBS-T a la misma en una cantidad de 70 µl/pocillo y se mantuvo de forma estacionaria a temperatura ambiente durante 3 horas. Por último, ésta se lavó cinco veces con BSA al 0,1 %/TBS-T, después se le añadió un sustrato de peroxidasa TMB SureBlue Reserve en una cantidad de 100 µl/pocillo y se dejó para que se coloreara en un lugar oscuro a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se añadió ácido clorhídrico 1 M a la mezcla en una cantidad de 100 µl/pocillo para detener la reacción y esto se analizó a través de colorimetría. La Cdc2 con la tirosina 15-fosforilada se determinó mediante ELISA como se indica a continuación: Una solución de anticuerpo anti-Cdc2 con tirosina 15 fosforilada de conejo, que se había diluido 100 veces con tampón carbonato-bicarbonato 50 mM (pH 9,6), se aplicó a una placa de plástico Maxisorp de 96 pocillos en una cantidad de 50 µl/pocillo y se mantuvo de forma estacionaria durante la noche a 4 °C con el fin de fijar el anticuerpo en la placa. A continuación, ésta se lavó tres veces con PBS y se añadió BSA al 5 %/PBS en una cantidad de 300 µl/pocillo a la misma y se mantuvo de forma estacionaria a temperatura ambiente durante 2 horas y después se lavó de nuevo tres veces con PBS. Una solución de anticuerpo anti-Cdc2 de ratón que se había diluido 100 veces con BSA al 1 %/TBS-T se añadió a la misma en una cantidad de 50 µl/pocillo y la solución de

- células se añadió a la misma en una cantidad de 10 µl/pocillo y se mantuvo de forma estacionaria durante la noche a 4 °C. A continuación, esto se lavó tres veces con BSA al 0,1 %/TBS-T y después se le añadió una solución de anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con peroxidasa de rábano picante que se había diluido 2000 veces con BSA al 1 %/TBS-T en una cantidad de 70 µl/pocillo y se mantuvo de forma estacionaria a temperatura ambiente durante 3 horas. Por último, esto se lavó cinco veces con BSA al 0,1 %/TBS-T, después se le añadió un sustrato de peroxidasa TMB SureBlue Reserve en una cantidad de 100 µl/pocillo y se dejó que se coloreara en un lugar oscuro a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se le añadió ácido clorhídrico 1 M en una cantidad de 100 µl/pocillo para detener la reacción y esto se analizó a través de colorimetría.
- 10 Como en la Tabla 2 y la Tabla 3, los compuestos de la invención presentan un excelente efecto inhibitor de la fosforilación de la tirosina 15 de Cdc2 en células cancerígenas humanas (NCI-H1299 y WiDr).

TABLA 2

Compuesto	Efecto inhibitor de la fosforilación de Y 15 de Cdc2 (H1299 + camptotecina) (CE50, nM)
Ejemplo 1	104
Ejemplo 3	61
Ejemplo 19	247
Ejemplo 26	114
Ejemplo 29	188
Ejemplo 52	46
Ejemplo 53	68
Ejemplo 98	83
Ejemplo 99	86
Ejemplo 111	93
Ejemplo 137	107
Ejemplo 147	100
Ejemplo 148	79

15

Tabla 3

Compuesto	Efecto inhibitor de la fosforilación de Y 15 de Cdc2 (WiDr + gemcitabina) (CE50, nM)
Ejemplo 1	143
Ejemplo 3	130
Ejemplo 19	350
Ejemplo 53	119
Ejemplo 98	39
Ejemplo 99	122
Ejemplo 113	8
Ejemplo 137	144
Ejemplo 148	86

El efecto de escape del punto de control de los compuestos de fórmula (I) de la invención en las células se describe a continuación.

- 20 Ensayo Farmacéutico 3 (método de determinación de la potencia del fármaco en las células (efecto de eliminación del punto de control))
- a) Reactivos:
- 25 El suero bovino fetal (FBS) se obtuvo de Morgate; el DMEM era de Invitrogen; la gemcitabina era de Nippon Eli Lilly; el

nocodazol y el 4',6-diamidino-2-fenilindol eran de Sigma; el anticuerpo anti-histona H3 fosforilada de conejo era de Upstate; y el anticuerpo anti-IgG de conejo marcado con fluorescencia (Alexa Fluor 488) era de Molecular Probe.

b) Células:

5 Las células de cáncer de colon humano (WiDr) se obtuvieron de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC por sus siglas en inglés).

c) Método de determinación del efecto:

10 Las células se suspendieron en DMEM que contenía FBS al 10 % y la suspensión de células se aplicó a una placa de plástico de 96 pocillos recubierta de poli-D-lisina (adquirida en Becton Dickinson) en una cantidad de 2000 células/100 µl/pocillo, en la que las células se incubaron durante la noche en CO₂ al 5 %-aire al 95 % a 37 °C. Se disolvió gemcitabina en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se diluyó con DMEM que contenía FBS al 10 % y después esto se aplicó a la placa en la que las células se habían sembrado previamente, en una cantidad de 15 50 µl/pocillo de manera que la concentración final de gemcitabina fuera de 100 nM. Después, las células se incubaron durante 24 horas a 37 °C en CO₂ al 5 %-aire al 95 %. El compuesto de ensayo se diluyó por etapas con dimetilsulfóxido, después se diluyó con DMEM que contenía nocodazol 1200 nM que contenía FBS al 10 % y la mezcla se aplicó a la placa en la que se habían sembrado las células tratadas con gemcitabina, en una cantidad de 20 50 µl/pocillo. Las células se incubaron durante 8 horas a 37 °C en CO₂ al 5 %-aire al 95 %, después el cultivo se retiró y se añadió metanol que se había enfriado a -20 °C a la misma en una cantidad de 100 µl/pocillo. Después, la placa se mantuvo durante la noche a -20 °C con el fin de fijar las células en la misma. A continuación, las células fijadas con metanol se lavaron con PBS y se añadió PBS que contenía albúmina de suero bovino al 1 % (BSA al 1 %/PBS) a las mismas en una cantidad de 50 µl/pocillo y se mantuvieron de forma estacionaria a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se les añadió anticuerpo anti-histona H3 fosforilada de conejo que se había diluido 250 veces con BSA al 1 %/PBS en una cantidad de 50 µl/pocillo y se mantuvieron de forma estacionaria a temperatura ambiente durante 90 minutos. A continuación, esto se lavó con PBS, y una solución que contenía 4',6-diamidino-2-fenilindol que se había diluido con BSA al 1 %/PBS para tener una concentración de 10 µg/ml y un anticuerpo anti-IgG de conejo marcado con fluorescencia (Alexa Fluor 488) que se había diluido 250 veces se añadió en una cantidad de 30 50 µl/pocillo, y se hicieron reaccionar en un lugar oscuro a temperatura ambiente durante 60 minutos. Por último, este se lavó con PBS y se determinó su intensidad de fluorescencia para calcular la relación de las células positivas para histona H3 fosforilada (células que habían estado en un ciclo de división celular a través de la eliminación del punto de control). A partir de esto, se obtuvo la concentración de escape del punto de control del 50 % de las células del compuesto de ensayo (CE₅₀, nM).

35 Como en la Tabla 4, el compuesto de la invención presenta un excelente efecto de escape del punto de control en células de cáncer humano (WiDr).

Tabla 4

Compuesto	Efecto de escape del punto de control (WiDr + gemcitabina) (CE50, nM)
Ejemplo 3	268
Ejemplo 53	210
Ejemplo 147	110
Ejemplo 148	100

40 Ensayo Farmacéutico 4 (efecto inhibidor del crecimiento tumoral)

Se implantaron células de cáncer de colon humano WiDr (obtenidas de ATCC) en el área subcutánea del lomo de ratas desnudas F344/N Jcl-mu. Ocho días después de la implantación, se administró a las mismas gemcitabina (50 mg/kg, inyección de Gemzar, Eli-Lilly) por vía intravenosa; y después de 24 horas, un compuesto de ensayo se disolvió en un disolvente (glucosa al 5 %) y se proporcionó a las mismas a través de la inyección intravenosa continua durante 8 horas. El volumen del tumor (0,5 x (diámetro mayor) x (diámetro menor)²) se determinó los días 0, 3, 6, 10 y 13. El día 0 significa el día en que se administró la gemcitabina. El volumen relativo del tumor es un valor relativo, calculado sobre la base del volumen tumoral de 1 el día 0. El porcentaje de crecimiento tumoral (T/C %) se obtuvo de acuerdo con la siguiente fórmula:

Cuando el cambio de volumen tumoral desde el día 0 en el grupo sometido a la administración del compuesto de ensayo es mayor que 0 (>0):

55
$$T/C \% = [(cambio\ de\ volumen\ tumoral\ en\ los\ compuestos\ de\ ensayo\ los\ días\ 3,\ 6,\ 10,\ 13)/(cambio\ de\ volumen\ tumoral\ en\ el\ control\ los\ días\ 3,\ 6,\ 10,\ 13)] \times 100.$$

Cuando el cambio de volumen tumoral desde el día 0 en el grupo sometido a la administración del compuesto de ensayo es menor que 0 (>0):

5
$$T/C \% = [(cambio\ de\ volumen\ tumoral\ en\ los\ compuestos\ de\ ensayo\ los\ días\ 3,\ 6,\ 10,\ 13)/(cambio\ de\ volumen\ tumoral\ en\ los\ compuestos\ de\ ensayo\ el\ día\ 0)] \times 100.$$

Los datos del efecto inhibitor del crecimiento tumoral se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Compuesto	n	T/C %			
		Día 3	Día 6	Día 10	Día 13
Control	4	100	100	100	100
Gemcitabina 50 mg/kg	4	22	31	54	65
Compuesto del Ejemplo 53, 0,75 mg/kg/h	3	86	74	81	89
Gemcitabina + Compuesto del Ejemplo 53, 0,5 mg/kg/h	3	-1	3	24	43
Gemcitabina + Compuesto del Ejemplo 53, 0,75 mg/kg/h	4	-20	-37	2	14

10 La administración de gemcitabina redujo el porcentaje de crecimiento tumoral, pero cuando la gemcitabina se combina con el compuesto de la invención, entonces el porcentaje de crecimiento tumoral se redujo adicionalmente. En particular, en el grupo donde la dosis química era alta, los animales mostraron una involución tumoral.

15 Como se ha mencionado anteriormente, el compuesto de la invención en combinación con otro agente antineoplásico aumentó el efecto del otro agente antineoplásico.

Ensayo Farmacéutico 5 (método de determinación de la potencia del fármaco con células (efecto de sensibilización a la radiación (rayos X))

20 a) Reactivos:

El suero bovino fetal (FBS) se obtuvo de Morgate; el medio RPMI 1640 y la tripsina al 0,25 % EDTA eran de Invitrogen; el kit de ensayo de ciclo más reactivo de ADN era de Becton Dickinson; y el filtro de red de nylon era de Millipore.

25 b) Células:

Las células de cáncer de pulmón no microcítico humano (NCI-H1299) se obtuvieron de ATCC.

30 c) Método de determinación del efecto:

Las células NCI-H1299 se suspendieron en medio RPMI 1640 añadido de FBS al 10 %, y la suspensión de células se aplicó a una placa de plástico de 6 pocillos con proceso Nunclondelta adquirida en Nunc, en una cantidad de 100.000 células/2 ml/pocillo, y se incubaron durante la noche en CO₂ al 5 %-aire al 95 % a 37 °C. Usando M-150WE de Softex, las células se irradiaron con rayos X 5000 R y después se incubaron adicionalmente en CO₂ al 5 %-aire al 95 % a 37 °C durante 16 horas. Un compuesto de ensayo se diluyó por etapas con DMSO y se aplicó a una placa con células procesadas con rayos-X sembradas en la misma, en una cantidad de 2 µl. Esto se incubó en CO₂ al 5 %-aire al 95 % a 37 °C durante 8 horas y después el cultivo se recogió parcialmente. Se añadió tripsina al 0,25 % a las células que quedaban en la placa en una cantidad de 600 µl y se mantuvieron de forma estacionaria a temperatura ambiente para preparar una suspensión de células individuales. La suspensión de células individuales y el cultivo tomado previamente se mezclaron para cada muestra, después se centrifugaron y el sobrenadante se retiró. De este modo se completó el muestreo. La muestra se suspendió en un tampón (1 ml) de kit de ensayo de ciclo más reactivo de ADN y se congeló y se almacenó a -80 °C. La muestra almacenada se descongeló en la fecha del ensayo, se centrifugó y el sobrenadante se retiró, y éste se suspendió en solución de ensayo de ciclo más A (250 µl), se dejó de forma estacionaria a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se añadió solución B (150 µl) al mismo y la mezcla se mantuvo de forma estacionaria adicionalmente a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadió solución C (150 µl) a la misma, se mantuvo de forma estacionaria a 4 °C durante 10 minutos y después se filtró a través de un filtro de red de nylon para de ese modo completar la tinción del ADN. Usando FACS (separación de células activadas por fluorescencia) Calibur de Becton Dickinson, la cantidad de ADN en cada célula se determinó cuantitativamente de acuerdo con un proceso de FACS y se determinó la relación de las células que han provocado la fragmentación del ADN.

Tabla 6

Efecto inductor de la fragmentación del ADN (H1299) (subG1, %)		
Rayos X	Compuesto del Ejemplo 53	Rayos X + Compuesto del Ejemplo 53
27,1	3,9	54,8

Como en la Tabla 6, el compuesto de la invención tiene un excelente efecto inductor de la fragmentación del ADN para las células de cáncer derivadas de células humanas (NCI-H1299).

5

Como se ha mencionado anteriormente, el compuesto de la invención en combinación con rayos X aumentó el efecto de los rayos X.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse por vía oral o parenteral y, después de formularse en preparaciones adecuadas para dichos modos de administración, los compuestos pueden usarse como composiciones farmacéuticas y agentes antineoplásicos.

10

El término "cáncer" al que se hace referencia en la presente descripción incluye diversos sarcomas y carcinomas e incluye el cáncer sólido y el cáncer hematopoyético. El cáncer sólido al que se hace referencia en el presente documento incluye, por ejemplo, el tumor cerebral, el cáncer cervicocerebral, el cáncer de esófago, el cáncer de tiroides, el cáncer microcítico, el cáncer no microcítico, el cáncer de mama, el cáncer de pulmón, el cáncer de estómago, el cáncer de vesícula biliar/vías biliares, el cáncer de hígado, el cáncer de páncreas, el cáncer de colon, el cáncer rectal, el cáncer de ovario, el coriocarcinoma, el cáncer de cuerpo uterino, el cáncer uterocervical, el cáncer de pelvis renal/uréter, el cáncer de vejiga, el cáncer de próstata, el cáncer de pene, el cáncer de testículos, el cáncer fetal, el tumor de Wilms, el cáncer de piel, el melanoma maligno, el neuroblastoma, el osteosarcoma, el tumor de Ewing, el sarcoma parte blanda. Por otra parte, el cáncer hematopoyético incluye, por ejemplo, la leucemia aguda, la leucemia linfática crónica, la leucemia mielocítica crónica, la policitemia vera, el linfoma maligno, el mieloma múltiple, el linfoma de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin.

15

20

La expresión "tratamiento del cáncer" a la que se hace referencia en la presente descripción significa que un agente antineoplásico se administra a un caso de cáncer con el fin de inhibir el crecimiento de las células cancerosas en el caso. Preferentemente, el tratamiento da como resultado la regresión del crecimiento del cáncer o, es decir, reduce el tamaño de un cáncer detectable. Más preferentemente, el tratamiento da como resultado la desaparición completa del cáncer.

25

30

Se espera que los compuestos de la invención sean eficaces especialmente para el cáncer sólido humano. El cáncer sólido humano incluye, por ejemplo, el cáncer de cerebro, el cáncer cervicocerebral, el cáncer de esófago, el cáncer de tiroides, el cáncer microcítico, el cáncer no microcítico, el cáncer de mama, el cáncer de pulmón, el cáncer de estómago, el cáncer de vesícula biliar/vías biliares, el cáncer de hígado, el cáncer de páncreas, el cáncer de colon, el cáncer rectal, el cáncer de ovario, el coriocarcinoma, el cáncer de cuerpo uterino, el cáncer uterocervical, el cáncer de pelvis renal/uréter, el cáncer de vejiga, el cáncer de próstata, el cáncer de pene, el cáncer de testículos, el cáncer fetal, el cáncer de Wilms, el cáncer de piel, el melanoma maligno, el neuroblastoma, el osteosarcoma, el tumor de Ewing, el sarcoma de parte blanda, la leucemia aguda, la leucemia linfática crónica, la leucemia mielocítica crónica, el linfoma de Hodgkin.

35

40

La composición farmacéutica y el agente antineoplásico de la invención pueden contener un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En este caso, el "vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable" se refiere a excipientes [por ejemplo, grasas, cera de abejas, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o hidrogenados, etc.]; agua (por ejemplo, agua destilada, agua destilada en particular para inyección, etc.), solución salina fisiológica, alcohol (por ejemplo, etanol), glicerol, polioles, solución acuosa de glucosa, manitol, aceites vegetales, etc.); aditivos [por ejemplo, agente expansor, agente disgregante, aglutinante, lubricante, agente humectante, estabilizante, emulsionante, dispersante, conservante, edulcorante, colorante, agente de condimento o aromatizante, agente concentrador, diluyente, sustancia tampón, disolvente o agente solubilizante, productos químicos para lograr un efecto de almacenamiento, sal para modificar la presión osmótica, agente de recubrimiento o antioxidante] y similares.

45

50

Con respecto a cada preparación de la composición farmacéutica y el agente antineoplásico de la invención, pueden seleccionarse diversas formas de preparación y los ejemplos de las mismas incluyen preparaciones orales tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos o líquidos o preparaciones parenterales líquidas esterilizadas tales como soluciones o suspensiones, supositorios, pomadas y similares.

55

Las preparaciones sólidas pueden prepararse en forma de comprimido, cápsula, gránulo y polvo sin ningún aditivo o pueden prepararse usando vehículos apropiados (aditivos). Los ejemplos de dichos vehículos (aditivos) pueden incluir sacáridos tales como lactosa o glucosa; almidón de maíz, trigo o arroz; ácidos grasos tales como ácido esteárico; sales inorgánicas tales como aluminato de metasilicato de magnesio o fosfato de calcio anhidro; polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona o polialquilenglicol; alcoholes tales como alcohol estearílico o alcohol bencilico; derivados de celulosa sintéticos tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa; y otros

60

aditivos utilizados convencionalmente tales como gelatina, talco, aceite vegetal y goma arábrica.

Estas preparaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos pueden contener generalmente, por ejemplo, del 0,1 al 100 % en peso y preferentemente del 5 al 98 % en peso, del compuesto de Fórmula (I) anterior como principio activo, sobre la base del peso total de la preparación.

Las preparaciones líquidas se producen en las formas de suspensión, jarabe, inyección e infusión por goteo (fluido intravenoso) usando aditivos apropiados que se usan convencionalmente en preparaciones líquidas, tales como agua, alcohol o un aceite derivado de plantas tal como aceite de soja, aceite de cacahuete y aceite de sésamo.

En particular, cuando la preparación se administra por vía parenteral en una forma de inyección intramuscular, inyección intravenosa o inyección subcutánea, el disolvente o diluyente apropiado puede ejemplificarse por agua destilada para inyección, una solución acuosa de clorhidrato de lidocaína (para inyección intramuscular), solución salina fisiológica, solución acuosa de glucosa, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, líquido para inyección intravenosa (por ejemplo, una solución acuosa de ácido cítrico, citrato de sodio y similares) o una solución electrolítica (para infusión intravenosa por goteo e inyección intravenosa) o una solución mixta de los mismos.

Dicha inyección puede estar en forma de una solución disuelta preliminarmente o en forma de polvo en sí o polvo asociado a un vehículo adecuado (aditivo) que se disuelve en el momento de su uso. El líquido de inyección puede contener, por ejemplo, del 0,1 al 10 % en peso de un principio activo sobre la base del peso total de la preparación.

Las preparaciones líquidas tales como la suspensión o el jarabe para la administración oral pueden contener, por ejemplo, del 0,1 al 10 % en peso de un principio activo sobre la base del peso total de la preparación.

La preparación puede prepararse por una persona que tenga experiencia habitual en la técnica de acuerdo con métodos convencionales o técnicas frecuentes. Por ejemplo, una preparación puede realizarse, si la preparación es una preparación oral, por ejemplo, mezclando una cantidad apropiada del compuesto de la invención con una cantidad apropiada de lactosa y llenando con esta mezcla cápsulas de gelatina dura que sean adecuadas para administración oral. Por otra parte, la preparación puede realizarse, si la preparación que contiene el compuesto de la invención es una inyección, por ejemplo, mezclando una cantidad apropiada del compuesto de la invención con una cantidad apropiada de solución salina fisiológica al 0,9 % y llenando con esta mezcla viales para inyección.

Los compuestos de la invención pueden usarse, opcionalmente en combinación con cualquier otro agente útil para el tratamiento de diversos tipos de cáncer o con radioterapia. Los ingredientes individuales para dicha combinación pueden administrarse en momentos diferentes o al mismo tiempo en forma de preparaciones divididas o una preparación durante el plazo de tratamiento. En consecuencia, la invención debe interpretarse de modo que incluya todos los modos de administración al mismo tiempo o en momentos diferentes y la administración en la presente invención debe interpretarse de este modo. El alcance de la combinación del compuesto de la invención y cualquier otro agente útil para las enfermedades mencionadas anteriormente debe incluir, en principio, cualquier y todas las combinaciones de los mismos con cualquier y todos los agentes farmacéuticos útiles para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

La radioterapia en sí significa un método habitual en el campo del tratamiento del cáncer. Para la radioterapia, pueden emplearse diversas radiaciones tales como rayos X, rayos γ , rayos de neutrones, haz de electrones, haz de protones; y fuentes de radiación. En una radioterapia más popular, se usa un acelerador lineal para la irradiación con radiaciones externas, rayos γ .

Los compuestos de la invención pueden combinarse con radioterapia para potenciar el efecto terapéutico en la radioterapia; y los compuestos pueden, por tanto, ser útiles como sensibilizadores a la radiación en el campo del tratamiento del cáncer.

Otro aspecto de los compuestos de la invención es que los compuestos también son útiles como sensibilizadores para cualesquiera otros agentes antineoplásicos en el campo del tratamiento del cáncer.

Los compuestos de la invención pueden combinarse con la radioterapia y/o combinarse con cualesquiera otros agentes antineoplásicos que se describen a continuación en su uso para el tratamiento del cáncer.

"Sensibilizador" para la radioterapia o el agente antineoplásico, al que se refieren en el presente documento, tiene por objeto significar un agente médico, que, cuando se usa en combinación con radioterapia y/o quimioterapia con un agente antineoplásico, puede aumentar de forma aditiva o de forma sinérgica el efecto terapéutico de esa radioterapia y/o quimioterapia.

Los agentes que están en las preparaciones combinadas en la invención pueden tener cualesquiera formas seleccionadas de cualquier manera y pueden producirse de la misma manera que para las preparaciones mencionadas anteriormente. El agente combinado, que comprende el compuesto de la invención y algún otro agente antineoplásico, puede producirse fácilmente por cualquier experto en la materia de acuerdo con los métodos

habituales o técnicas convencionales.

La combinación anteriormente mencionada incluye no solamente las composiciones de la invención que contienen otra sustancia activa sino también las que contienen dos o más de otras sustancias activas. Existen muchos ejemplos de la combinación de la composición de la invención y una o dos o más sustancias activas seleccionadas entre los remedios para las enfermedades mencionadas anteriormente.

Los agentes que se combinan con las composiciones incluyen, por ejemplo, un agente anticancerígeno seleccionado entre el grupo que consiste en agentes alquilantes antineoplásicos, antimetabolitos antineoplásicos, antibióticos antineoplásicos, agentes antineoplásicos derivados de plantas, compuestos de coordinación de platino antineoplásicos, derivados de camptotecina antineoplásicos, inhibidores de tirosina cinasas antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes antineoplásicos, así como la sal o las sales o el éster o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La expresión "agente alquilante antineoplásico" como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un agente alquilante que tiene actividad antineoplásica y la expresión "agente alquilante" en el presente documento en general se refiere a un agente que proporciona un grupo alquilo en la reacción de alquilación en la que un átomo de hidrógeno de un compuesto orgánico está sustituido con un grupo alquilo. La expresión "agente alquilante antineoplásico" puede ejemplificarse por N-óxido de mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, mitobronitol, carbocadona, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida o carmustina.

La expresión "antimetabolitos antineoplásicos" como se usa en la memoria descriptiva se refiere a un antimetabolito que tiene actividad antineoplásica y el término "antimetabolito" en el presente documento incluye, en un sentido amplio, sustancias que perturban el metabolismo normal y sustancias que inhiben el sistema de transferencia de electrones para evitar la producción de intermediarios ricos en energía, debido a sus similitudes estructurales o funcionales con los metabolitos que son importantes para los organismos vivos (tales como vitaminas, coenzimas, aminoácidos y sacáridos). La expresión "antimetabolitos antineoplásicos" puede ejemplificarse por metotrexato, ribósido de 6-mercaptapurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, encicitabina, S-1, gemcitabina, fludarabina o pemetrexed disódico y se prefieren la citarabina, la gemcitabina y similares.

La expresión "antibiótico antineoplásico" como se usa en la memoria descriptiva se refiere a un antibiótico que tiene actividad antineoplásica y el "antibiótico" en el presente documento incluye sustancias que son producidas por microorganismos e inhiben el crecimiento celular y otras funciones de microorganismos y de otros organismos vivos. La expresión "antibiótico antineoplásico" puede ejemplificarse por actinomicina D, doxorubicina, daunorubicina, neocarzinostatina, bleomicina, peplomycin, mitomicina C, aclarubicina, pirarubicina, epirubicina, estimalámero de zinostatina, idarubicina, sirolimus o valrubicina y se prefieren doxorubicina, mitomicina C y similares.

La expresión "agente antineoplásico derivado de plantas" como se usa en la memoria descriptiva incluye compuestos que tienen actividades antineoplásicas que se originan en plantas o compuestos preparados mediante la aplicación de modificación química a los compuestos anteriores. La expresión "agente antineoplásico derivado de plantas" puede ejemplificarse por vincristina, vinblastina, vindesina, etopósido, sobuzoxano, docetaxel, paclitaxel y vinorelbina y se prefiere etopósido y similares.

El término "derivado de camptotecina antineoplásico" como se usa en la memoria descriptiva se refiere a compuestos que están estructuralmente relacionados con la camptotecina e inhiben el crecimiento de células cancerosas, incluyendo la camptotecina en sí. La expresión "derivado de camptotecina antineoplásico" no se limita particularmente a, pero puede ejemplificarse por, camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, topotecán, irinotecán o 9-aminocamptotecina, prefiriéndose la camptotecina. Adicionalmente, irinotecán se metaboliza in vivo y presenta efecto antineoplásico como SN-38. Se cree que el mecanismo de acción y la actividad de los derivados de camptotecina son virtualmente los mismos que los de la camptotecina (por ejemplo, Nitta, et al., *Gan to Kayaku Ryoho*, 14, 850-857 (1987)).

La expresión "compuesto de coordinación de platino antineoplásico" como se usa en la memoria descriptiva se refiere a un compuesto de coordinación de platino que tiene actividad antineoplásica y la expresión "compuesto de coordinación de platino" en el presente documento se refiere a un compuesto de coordinación de platino que proporciona platino en forma iónica. Los compuestos de platino preferidos incluyen cisplatino; cis-diaminadiacuoplatino (II)-ion; cloruro de cloro(dietilentriammina)-platino (II); dicloro(etilendiamina)-platino (II); diamina(1,1-ciclobutanodicarboxilato) platino (II) (carboplatino); espiroplatino; iproplatino; diamina(2-etilmalonato)platino (II); etilendiaminamalonatoplatino (II); acua(1,2-diaminodieciclohexano)sulfatoplatino (II); acua(1,2-diaminodieciclohexano)malonatoplatino (II); (1,2-diaminodieciclohexano)malonatoplatino (II); (4-carboxifalato)(1,2-diaminodieciclohexano) platino (II); (1,2-diaminodieciclohexano)-(isocitrato)platino (II); (1,2-diaminodieciclohexano)oxalatoplatino (II); ormaplatino; tetraplatino; carboplatino, nedaplatino y oxaliplatino, y se prefiere el cisplatino. Adicionalmente, se conocen otros compuestos de coordinación de platino antineoplásicos mencionados en la memoria descriptiva y están disponibles en el mercado y/o pueden producirse por una persona que tenga experiencia habitual en la técnica mediante técnicas convencionales.

La expresión "inhibidor de tirosina cinasas antineoplásico", como se usa en la memoria descriptiva se refiere a un inhibidor de tirosina cinasas que tiene actividad antineoplásica y la expresión "inhibidor de tirosina cinasas" en el presente documento se refiere a una sustancia química que inhibe "tirosina cinasas" que transfieren un grupo γ -fosfato del ATP a un grupo hidroxilo de una tirosina específica en una proteína. La expresión "inhibidor de tirosina cinasas antineoplásico" puede ejemplificarse por gefitinib, imatinib o erlotinib.

La expresión "anticuerpo monoclonal" como se usa en la memoria descriptiva, que también se conoce como anticuerpo clonal individual, se refiere a un anticuerpo producido por una célula productora de anticuerpos monoclonales y los ejemplos del mismo incluyen cetuximab, bevacizumab, rituximab, alemtuzumab y trastuzumab.

El término "interferón" como se usa en la memoria descriptiva se refiere a un interferón que tiene actividad antineoplásica y es una glucoproteína que tiene un peso molecular de aproximadamente 20.000 que se produce y se secreta por la mayoría de las células animales tras la infección viral. No solo tiene el efecto de inhibir el crecimiento viral sino también diversos mecanismos efectores inmunitarios incluyendo la inhibición del crecimiento celular (en particular, de las células tumorales) y la potenciación de la actividad de los linfocitos citolíticos naturales, por tanto se designan como un tipo de citocina. Los ejemplos de "interferón" incluyen interferón α , interferón α -2a, interferón α -2b, interferón β , interferón γ -1a e interferón γ -n1.

La expresión "modificador de la respuesta biológica" como se usa en la memoria descriptiva es el denominado modificador de respuesta biológica o MRB y es en general la expresión genérica para las sustancias o fármacos para modificar los mecanismos de defensa de los organismos vivos o las respuestas biológicas tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de células tisulares con el fin de dirigirlos para que sean útiles para un individuo frente a un tumor, una infección u otras enfermedades. Los ejemplos del "modificador de la respuesta biológica" incluyen krestina, lentinano, sizofirano, picibanilo y ubenimex.

La expresión "otro agente antineoplásico" como se usa en la memoria descriptiva se refiere a un agente antineoplásico que no pertenece a ninguno de los agentes descritos anteriormente y que tienen actividades antineoplásicas. Los ejemplos del "otro agente antineoplásico" incluyen mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidoxicarbamida, pentostatina, tretinoína, alefacept, darbepoetina alfa, anastrozol, exemestano, bicalutamida, leuprorelina, flutamida, fulvestrant, pegaptanib octasódico, Denileucina Diftitox, aldesleucina, tirotropina alfa, trióxido de arsénico, bortezomib, capecitabina y goserelina.

Las expresiones descritas anteriormente "agente alquilante antineoplásico", "antimetabolito antineoplásico", "antibiótico antineoplásico", "agente antineoplásico de origen vegetal", "compuesto de coordinación de platino antineoplásico", "derivado de camptotecina antineoplásico", "inhibidor de tirosina cinasas antineoplásico", "anticuerpo monoclonal", "interferón", "modificador de la respuesta biológica" y "otro agente antineoplásico" son todos conocidos y están ya sea disponibles en el mercado o pueden producirse por un experto en la materia mediante métodos conocidos en sí o mediante métodos convencionales conocidos. El proceso para la preparación de gefitinib se describe, por ejemplo, en el documento USP N.º 5.770.599; el proceso para la preparación de cetuximab se describe, por ejemplo, en el documento WO 96/40210; el proceso para la preparación de bevacizumab se describe, por ejemplo, en el documento WO 94/10202; el proceso para la preparación de oxaliplatino se describe, por ejemplo, en los documentos USP N.º 5.420.319 y 5.959.133.; el proceso para la preparación de gemcitabina se describe, por ejemplo, en los documentos USP N.º 5.434.254 y 5.223.608.; y el proceso para la preparación de camptotecina se describe en los documentos USP N.º 5.162.532, 5.247.089, 5.191.082, 5.200.524, 5.243.050 y 5.321.140; el proceso para la preparación de irinotecán se describe, por ejemplo, en el documento USP N.º 4.604.463; el proceso para la preparación de topotecán se describe, por ejemplo, en el documento USP N.º 5.734.056; el proceso para la preparación de temozolomida se describe, por ejemplo, en el documento JP-B N.º 4-5029; y el proceso para la preparación de rituximab se describe, por ejemplo, en el documento JP-W N.º 2-503.143.

Los agentes alquilantes antineoplásicos mencionados anteriormente están disponibles en el mercado, como se ejemplifica por lo siguiente: N-óxido de mostaza nitrogenada de Mitsubishi Pharma Corp. como Nitromin (nombre comercial); ciclofosfamida de Shionogi & Co., Ltd. como Endoxan (nombre comercial); ifosfamida de Shionogi & Co., Ltd. como Ifomide (nombre comercial); melfalán de GlaxoSmithKline Corp. como Alkeran (nombre comercial); busulfán de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Mablin (nombre comercial); mitobronitol de Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. como Myebrol (nombre comercial); carbocouona de Sankyo Co., Ltd. como Esquinon (nombre comercial); tiotepa de Sumitomo Pharmaceutical Co., Ltd. como Tespamin (nombre comercial); ranimustina de Mitsubishi Pharma Corp. como Cymerin (nombre comercial); nimustina de Sankyo Co., Ltd. como Nidran (nombre comercial); temozolomida de Schering Corp. como Temodar (nombre comercial); y carmustina de Guilford Pharmaceuticals Inc. como Gliadel Wafer (nombre comercial).

Los antimetabolitos antineoplásicos mencionados anteriormente están disponibles en el mercado, como se ejemplifica por lo siguiente: metotrexato de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Methotrexate (nombre comercial); ribósido de 6-mercaptopurina de Aventis Corp. como Thioinosine (nombre comercial); mercaptopurina de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Leukerin (nombre comercial); 5-fluorouracilo de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como 5-FU (nombre comercial); tegafur de Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. como Futraful (nombre comercial); doxifluridina de Nippon Roche Co., Ltd. como Furutulon (nombre comercial); carmofur de Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como

Yamafur (nombre comercial); citarabina de Nippon Shinyaku Co., Ltd. como Cylocide (nombre comercial); ocfosfato de citarabina de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Strasid (nombre comercial); enocitabina de Asahi Kasei Corp. como Sanrabin (nombre comercial); S-1 de Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. como TS-1 (nombre comercial); gemcitabina de Eli Lilly & Co. como Gemzar (nombre comercial); fludarabina de Nippon Schering Co., Ltd. como Fludara (nombre comercial); y pemetrexed disódico de Eli Lilly & Co. como Alimta (nombre comercial).

Los antibióticos antineoplásicos mencionados anteriormente están disponibles en el mercado, como se ejemplifica por lo siguiente: actinomicina D de Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. como Cosmegen (nombre comercial); doxorubicina de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como adriacin (nombre comercial); daunorrubicina de Meiji Seika Kaisha Ltd. como Daunomicina; neocarzinostatina de Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como Neocarzinostatin (nombre comercial); bleomicina de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Bleo (nombre comercial); pepromicina de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Pepero (nombre comercial); mitomicina C de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Mitomycin (nombre comercial); aclarrubicina de Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como Aclacinon (nombre comercial); pirarrubicina de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Pinorubicin (nombre comercial); epirubicina de Pharmacia Corp. como Pharmorubicin (nombre comercial); estimalámero de zinostatina de Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como Smancs (nombre comercial); idarrubicina de Pharmacia Corp. como Idamycin (nombre comercial); sirolimus de Wyeth Corp. como Rapamune (nombre comercial); y valrubicina de Anthra Pharmaceuticals Inc. como Valstar (nombre comercial).

Los agentes antineoplásicos derivados de plantas mencionados anteriormente están disponibles en el mercado, como se ejemplifica por lo siguiente: vincristina de Shionogi & Co., Ltd. como Oncovin (nombre comercial); vinblastina de Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. como Vinblastine (nombre comercial); vindesina de Shionogi & Co., Ltd. como Fildesin (nombre comercial); etopósido de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Lastet (nombre comercial); sobuzoxano de Zenyaku Kogyo Co., Ltd. como Perazolin (nombre comercial); docetaxel de Aventis Corp. como Taxotere (nombre comercial); paclitaxel de Bristol-Myers Squibb Co. como Taxol (nombre comercial); y vinorelbina de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Navelbine (nombre comercial).

Los compuestos de coordinación de platino antineoplásicos mencionados anteriormente están disponibles en el mercado, como se ejemplifica por lo siguiente: cisplatino de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Randa (nombre comercial); carboplatino de Bristol-Myers Squibb Co. como Paraplatin (nombre comercial); nedaplatino de Shionogi & Co., Ltd. como Aqupla (nombre comercial); y oxaliplatino de Sanofi-Synthelabo Co. como Eloxatin (nombre comercial).

Los derivados de camptotecina antineoplásicos mencionados anteriormente están disponibles en el mercado, como se ejemplifica por lo siguiente: irinotecán de Yakult Honsha Co., Ltd. como Campto (nombre comercial); topotecán de GlaxoSmithKline Corp. como Hycamtin (nombre comercial); y camptotecina de Aldrich Chemical Co., Inc., EE.UU.

Los inhibidores de tirosina cinasas antineoplásicos mencionados anteriormente están disponibles en el mercado, como se ejemplifica por lo siguiente: gefitinib de AstraZeneca Corp. como Iressa (nombre comercial); imatinib de Novartis AG como Gleevec (nombre comercial); y erlotinib de OSI Pharmaceuticals Inc. como Tarceva (nombre comercial).

Los anticuerpos monoclonales mencionados anteriormente están disponibles en el mercado, como se ejemplifica por lo siguiente: cetuximab de Bristol-Myers Squibb Co. como Erbitux (nombre comercial); bevacizumab de Genentech, Inc. como Avastin (nombre comercial); rituximab de Biogen Idec Inc. como Rituxan (nombre comercial); alemtuzumab de Berlex Inc. como Campath (nombre comercial); y trastuzumab de Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. como Herceptin (nombre comercial).

Los interferones mencionados anteriormente están disponibles en el mercado, como se ejemplifica por lo siguiente: interferón α de Sumitomo Pharmaceutical Co., Ltd. como Sumiferon (nombre comercial); interferón α 2a de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Canferon-A (nombre comercial); interferón α -2b de Schering-Plough Corp. como Intron A (nombre comercial); interferón β de Mochida Pharmaceutical Co., Ltd. como IFN β (nombre comercial); interferón γ -1a de Shionogi & Co., Ltd. como Imunomax- γ (nombre comercial); e interferón γ -n1 de Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. como Ogamma (nombre comercial).

Los modificadores de la respuesta biológica mencionados anteriormente están disponibles en el mercado, como se ejemplifica por lo siguiente: krestina de Sankyo Co., Ltd. como krestin (nombre comercial); lentinano de Aventis Corp. como Lentinan (nombre comercial); sizofirano de Kaken Seiyaku Co., Ltd. como Sonifiran (nombre comercial); picibanilo de Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. como el Picibanil (nombre comercial); y ubenimex de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Bestatin (nombre comercial).

Los otros agentes antineoplásicos mencionados anteriormente están disponibles en el mercado, como se ejemplifica por lo siguiente: mitoxantrona de Wyeth Lederle Japan, Ltd. como Novantrone (nombre comercial); L-asparaginasa de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Leunase (nombre comercial); procarbazona de Nippon Roche Co., Ltd. como Natulan (nombre comercial); dacarbazina de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Dacarbazine (nombre comercial); hidroxycarbamida de Bristol-Myers Squibb Co. como Hydrea (nombre comercial); pentostatina de Kagaku Oyobi Kessei Ryoho Kenkyusho como Coforin (nombre comercial); tretinoína de Nippon Roche Co., Ltd. como Vesanoïd (nombre comercial); alefacept de Biogen Idec Inc. como Amevive (nombre comercial); darbeopetina alfa de Amgen Inc. como

Aranesp (nombre comercial); anastrozol de AstraZeneca Corp. como Arimidex (nombre comercial); exemestano de Pfizer Inc. como Aromasin (nombre comercial); bicalutamida de AstraZeneca Corp. como Casodex (nombre comercial); leuprorelina de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Leuplin (nombre comercial); flutamida de Schering-Plough Corp. como Eulexin (nombre comercial); fulvestrant de AstraZeneca Corp. como Faslodex (nombre comercial); pegaptanib octasódico de Gilead Sciences, Inc. como Macugen (nombre comercial); denileucina diftotox de Ligand Pharmaceuticals Inc. como Ontak (nombre comercial); aldesleucina de Chiron Corp. como Proleukin (nombre comercial); tiotropina alfa de Genzyme Corp. como Thyrogen (nombre comercial); trióxido de arsénico de Cell Therapeutics, Inc. como Trisenox (nombre comercial); bortezomib de Millennium Pharmaceuticals, Inc. como Velcade (nombre comercial); capecitabina de Hoffmann-La Roche, Ltd. como Xeloda (nombre comercial); y goserelina de AstraZeneca Corp. como Zoladex (nombre comercial).

En el presente documento se describe un método para el tratamiento del cáncer, que comprende administrar a un sujeto que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención o la sal o éster del mismo.

En el proceso de acuerdo con la invención, la unidad terapéutica preferida puede variar de acuerdo con, por ejemplo, la vía de administración del compuesto de la invención, el tipo del compuesto de la invención utilizado y la forma de dosificación del compuesto de la invención utilizado; el tipo, la vía de administración y la forma de dosificación del otro agente antineoplásico utilizado en combinación; y el tipo de células que se tratan, el estado del paciente y similares. El tratamiento óptimo en las condiciones dadas puede determinarse por un experto en la materia, basándose en la unidad terapéutica convencional establecida y/o basándose en el contenido de la presente memoria descriptiva.

En el proceso de acuerdo con la invención, la unidad terapéutica para el compuesto de la invención puede variar de acuerdo con, específicamente, el tipo de compuesto utilizado, el tipo de composición compuesta, la frecuencia de aplicación y el sitio específico que se trata, la gravedad de la enfermedad, la edad del paciente, el diagnóstico del doctor, el tipo de cáncer o similares. Sin embargo, como referencia a modo de ejemplo, la dosis diaria para un adulto puede estar dentro de un intervalo de, por ejemplo, de 1 a 1.000 mg en el caso de la administración oral. En el caso de la administración parenteral, preferentemente la administración intravenosa y más preferentemente la infusión intravenosa por goteo, la dosis diaria puede estar dentro de un intervalo de, por ejemplo, de 1 a 100 mg/m² (área de superficie corporal). En el presente documento, en el caso de la infusión intravenosa por goteo, la administración puede realizarse de forma continua durante, por ejemplo, de 1 a 48 horas. Por otra parte, la frecuencia de administración puede variar dependiendo del método de administración y de los síntomas, pero es, por ejemplo, de una vez a cinco veces al día. Como alternativa, la administración intermitente de forma periódica tal como la administración un día sí y otro no, la administración cada dos días o similares, puede emplearse también en el método de administración. El periodo de retirada de la medicación en el caso de la administración parenteral es, por ejemplo, de 1 a 6 semanas.

Aunque la unidad terapéutica para el otro agente antineoplásico utilizado en combinación con el compuesto de la invención no se limita particularmente, puede determinarse, si es necesario, por los expertos en la materia de acuerdo con las bibliografías conocidas. Los ejemplos pueden ser como se indican a continuación.

La unidad terapéutica de 5-fluorouracilo (5-FU) es de manera que, en el caso de la administración oral, por ejemplo, se administran de 200 a 300 mg por día en una a tres veces consecutivamente y en el caso de la inyección, por ejemplo, se administran de 5 a 15 mg/kg por día una vez al día durante los primeros 5 días consecutivos por inyección intravenosa o infusión intravenosa por goteo y después se administran de 5 a 7,5 mg/kg una vez al día cada dos días mediante inyección intravenosa o infusión intravenosa por goteo (la dosis puede aumentarse o disminuirse apropiadamente).

La unidad terapéutica de S-1 (Tegafur, Gimestat y Östat de potasio) es de manera que, por ejemplo, la dosis inicial (dosis individual) se establece en la siguiente cantidad convencional de acuerdo con el área de superficie corporal y se administra por vía oral dos veces al día, después del desayuno y después de la cena, durante 28 días consecutivos, seguido de la retirada de la medicación durante 14 días. Esto se establece como un ciclo de administración, que se repite. La cantidad inicial convencional por unidad de área de superficie corporal (equivalente de Tegafur) es de 40 mg en una administración para un área de menos de 1,25 m²; 50 mg en una administración para un área de 1,25 m² a menos de 1,5 m²; 60 mg en una administración para un área de 1,5 m² o más. Esta dosis se incrementa o se disminuye apropiadamente dependiendo del estado del paciente.

La unidad terapéutica para la gemcitabina es, por ejemplo, 1 g como gemcitabina/m² en una administración, que se administra mediante infusión intravenosa por goteo durante un periodo de 30 minutos y se continúa con una administración por semana durante 3 semanas, seguida de la retirada de la medicación en la cuarta semana. Esto se establece como un ciclo de administración, que se repite. La dosis se reduce apropiadamente de acuerdo con la edad, los síntomas o el desarrollo de efectos secundarios.

La unidad terapéutica para doxorubicina (por ejemplo, clorhidrato de doxorubicina) es de manera que, por ejemplo, en el caso de la inyección intravenosa, se administran 10 mg (0,2 mg/kg) (título) una vez al día mediante administración intravenosa en un solo paso durante 4 a 6 días consecutivos, seguido de la retirada de la medicación

durante 7 a 10 días. Esto se establece como un ciclo de administración, que se repite dos o tres veces. En este caso, la dosis total es preferentemente de 500 mg (título)/m² (área de superficie corporal) o menos y puede aumentarse o disminuirse apropiadamente dentro del intervalo.

- 5 La unidad terapéutica para el etopósido es de manera que, por ejemplo, en el caso de la inyección intravenosa, se administran de 60 a 100 mg/m² (área de superficie corporal) por día durante 5 días consecutivos, seguido de la retirada de la medicación durante tres semanas (la dosis puede aumentarse o disminuirse apropiadamente). Esto se establece como un ciclo de administración, que se repite. Mientras tanto, en el caso de la administración oral, por ejemplo, se administran de 175 a 200 mg por día durante 5 días consecutivos, seguido de la retirada de la medicación durante tres semanas (la dosis puede aumentarse o disminuirse apropiadamente). Esto se establece como un ciclo de administración, que se repite.

- 15 La unidad terapéutica para el docetaxel (hidrato de docetaxel) es de manera que, por ejemplo, se administran 60 mg como docetaxel/m² (área de superficie corporal) una vez al día mediante infusión intravenosa por goteo durante un periodo de 1 hora o más en un intervalo de 3 a 4 semanas (la dosis puede aumentarse o disminuirse apropiadamente).

- 20 La unidad terapéutica de paclitaxel es de manera que, por ejemplo, se administran 210 mg/m² (área de superficie corporal) una vez al día mediante infusión intravenosa por goteo durante un periodo de 3 horas, seguido de la retirada de la medicación durante al menos 3 semanas. Esto se establece como un ciclo de administración, que se repite. La dosis puede aumentarse o disminuirse apropiadamente.

- 25 La unidad terapéutica para el cisplatino es de manera que, por ejemplo, en el caso de la inyección intravenosa, se administran de 50 a 70 mg/m² (área de superficie corporal) una vez al día, seguido de la retirada de la medicación durante 3 semanas o más (la dosis puede aumentarse o disminuirse apropiadamente). Esto se establece como un ciclo de administración, que se repite.

- 30 La unidad terapéutica para el carboplatino es de manera que, por ejemplo, se administran de 300 a 400 mg/m² una vez al día mediante infusión intravenosa por goteo durante un periodo de 30 minutos o más, seguido de la retirada de la medicación durante al menos 4 semanas (la dosis puede aumentarse o disminuirse apropiadamente). Esto se establece como un ciclo de administración, que se repite.

- 35 La unidad terapéutica para el oxaliplatino es de manera que se administran 85 mg/m² una vez al día mediante inyección intravenosa, seguido de la retirada de la medicación durante dos semanas. Esto se establece como un ciclo de administración, que se repite.

- 40 La unidad terapéutica para el irinotecán (por ejemplo, clorhidrato de irinotecán) es de manera que, por ejemplo, se administran 100 mg/m² una vez al día mediante infusión intravenosa por goteo 3 o 4 veces en un intervalo de una semana, seguido de la retirada de la medicación durante al menos dos semanas.

- La unidad terapéutica para el topotecán es de manera que, por ejemplo, se administran 1,5 mg/m² una vez al día mediante infusión intravenosa por goteo durante 5 días, seguido de la retirada de la medicación durante al menos 3 semanas.

- 45 La unidad terapéutica para la ciclofosfamida es de manera que, por ejemplo, en el caso de la inyección intravenosa, se administran 100 mg una vez al día mediante inyección intravenosa durante días consecutivos. Si el paciente puede tolerarlo, la dosis diaria puede incrementarse a 200 mg. La dosis total es de 3.000 a 8.000 mg, que puede aumentarse o disminuirse apropiadamente. Si es necesario, puede inyectarse o infundirse por vía intramuscular, intratorácica o intratumoral. Por otro lado, en el caso de la administración oral, por ejemplo, se administran de 100 a 200 mg al día.

- 50 La unidad terapéutica para el gefitinib es de manera que se administran 250 mg por vía oral una vez al día.

- 55 La unidad terapéutica para el cetuximab es de manera que, por ejemplo, se administran 400 mg/m² el primer día mediante infusión intravenosa por goteo y después se administran 250 mg/m² cada semana mediante infusión intravenosa por goteo.

La unidad terapéutica para el bevacizumab es de manera que, por ejemplo, se administran 3 mg/kg cada semana mediante infusión intravenosa por goteo.

- 60 La unidad terapéutica para el trastuzumab es de manera que, por ejemplo, normalmente para un adulto, una vez al día, se administran 4 mg como trastuzumab/kg (peso corporal) inicialmente, seguido de infusión intravenosa por goteo de 2 mg/kg durante un periodo de 90 minutos o más cada semana a partir de la segunda administración.

- 65 La unidad terapéutica para el exemestano es de manera que, por ejemplo, normalmente para un adulto, se administran 25 mg por vía oral una vez al día después de una comida.

La unidad terapéutica para la leuprorelina (por ejemplo, acetato de leuprorelina) es de manera que, por ejemplo, normalmente para un adulto, se administran 11,25 mg por vía subcutánea una vez en 12 semanas.

5 La unidad terapéutica para el imatinib es de manera que, por ejemplo, normalmente para un adulto en la fase crónica de la leucemia mielógena crónica, se administran 400 mg por vía oral una vez al día después de una comida.

10 La unidad terapéutica para una combinación de 5-FU y leucovorina es de manera que, por ejemplo, se administran 425 mg/m² de 5-FU y 200 mg/m² de leucovorina desde el primer día hasta el quinto día por infusión intravenosa por goteo y este ciclo se repite en un intervalo de 4 semanas.

La invención se describe más concretamente con referencia a los siguientes Ejemplos y Ejemplos de Producción.

15 En la cromatografía de capa fina en los Ejemplos y los Ejemplos de Producción, se usó Gel de Sílice₆₀F₂₅₄ (Merck) para la placa, y se usó un detector UV se usó para la detección. Se usó Wakogel™ C-300 o C-200 (Wako Pure Chemical Industries) o NH (Fuji Silysia Chemical) para el gel de sílice de la columna. En espectrometría EM, se usó un JMS-SX102A (JEOL) o QUATTROII (Micromass). En espectrometría de RMN, se usó dimetilsulfóxido como patrón interno en una solución pesada de dimetilsulfóxido; se usó un espectrómetro de Gemini-300 (300 MHz; Varian), VXR-300 (300 MHz; Varian), Mercury 400 (400 MHz; Varian) o Inova 400(400 MHz; Varian); y todos los valores de δ están en ppm.

20 Los significados en las abreviaturas de RMN se mencionan a continuación.

25 s: singlete
d: doblete
dd: doblete doble
t: triplete
dt: triplete doble
c: cuadruplete
m: multiplete
30 a: ancho
J: constante de acoplamiento
Hz: hertzios
DMSO-d₆: dimetilsulfóxido pesado

35 Ejemplo de Producción 1:

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

40 1) 1-Alilhidrazincarboxilato de *terc*-butilo:

Se añadieron 250 g de hidrazincarboxilato de *terc*-butilo a una solución en tolueno (3 l) de 280 g de anhídrido ftálico. Usando un separador de agua Dean-Stark, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Esta se enfrió a temperatura ambiente, el sólido formado se retiró a través de filtración para obtener 516 g de (1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)carbamato de *terc*-butilo en bruto.

45 Se añadieron 520 g de carbonato potásico, 43,3 g de cloruro de benciltrietilamonio y 250 ml de bromuro de alilo en ese orden a una solución en acetonitrilo (3,5 l) del compuesto anterior, y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron 1,5 l de agua a la solución de reacción, y la capa de acetonitrilo se separó y se concentró. Se añadió un litro de agua al residuo y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo se lavó con una solución salina saturada, agua, y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, y el sólido incoloro precipitado se lavó con hexano y se secó para obtener 460 g de alil(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)carbamato de *terc*-butilo en bruto.

50 Con refrigeración en un baño de hielo, se añadieron 100 ml de metilhidrazina una solución en tetrahidrofurano (3,0 l) del compuesto anterior, después se devolvió a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. El material insoluble precipitado se retiró a través de filtración y el filtrado se concentró. Un disolvente mixto de hexano/acetato de etilo (3/1) se añadió al residuo, y el material insoluble precipitado se retiró a través de filtración. Esta operación se repitió cinco veces, después el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo resultante se destiló a presión reducida para obtener 211 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

60 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 173,4.

2) Producción de 2-alil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

65 Se añadieron 260 ml de N,N-diisopropiletilamina y 106 g de la hidrazina obtenida en el apartado 1 anterior a una solución en tetrahidrofurano (1,5 l) de 142 g de 4-cloro-2-(metiltio)piridina-5-carboxilato de etilo, y se agitó con calentamiento a reflujo durante 18 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la solución de reacción se

evaporó a presión reducida y se añadieron 500 ml de éter dietílico al residuo, y el sólido precipitado se separó a través de filtración. El filtrado se evaporó a presión reducida, el residuo se enfrió en un baño de hielo, se le añadieron gradualmente 400 ml de ácido trifluoroacético, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después a 70 °C durante 1 hora. La solución de reacción se evaporó a presión reducida, se le añadieron 500 ml de etanol y se enfrió en un baño de hielo, y se le añadió 1,0 l de una solución 6 N de hidróxido sódico y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Enfriada en un baño de hielo, la solución de reacción se hizo ácida con 400 ml de ácido clorhídrico concentrado y después se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió en cloroformo y agua, y la capa de cloroformo se extrajo, se lavó con una solución salina saturada, agua, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, y el sólido de color amarillo formado se retiró a través de filtración, se lavó con etanol y éter dietílico, y se secó para obtener 99,1 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,66 (1,0H, s a), 5,83 (1,0H, ddt, J = 17,1, 9,8, 5,4 Hz), 5,13 (1,0H, d, J = 9,8 Hz), 5,06 (1,0H, d, J = 17,1 Hz), 4,34 (2,0H, d, J = 5,4 Hz), 2,51 (3,0H, s). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 223,3.

15 Ejemplo de Producción 2:

Producción de 2-(2-clorofenil)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

1) Producción de 4-[2-(2-clorofenil)hidrazino]-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo:

A temperatura ambiente, se añadieron 16,2 ml de N,N-diisopropiletilamina una solución en tetrahydrofurano (300 ml) de 9,4 g de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo y 8,3 g de clorhidrato de 2-clorofenilhidrazina, y se calentó a reflujo durante 18 horas. El disolvente se concentró a presión reducida, a esto se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo se lavó con una solución salina saturada, agua, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener 4-[2-(2-clorofenil)hidrazino]-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo en bruto en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

2) Producción de 2-(2-clorofenil)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

Se añadieron 50 ml de una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico una solución en metanol (100 ml) y tetrahydrofurano (100 ml) de 13,8 g del compuesto obtenido en el apartado 1 anterior, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La sistema de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se hizo ácido con ácido clorhídrico acuoso 5 N añadido al mismo, y después se extrajo con un disolvente mixto de 2-propanol/cloroformo (20/80). El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener ácido 4-[2-(2-clorofenil)hidrazino]-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico en bruto en forma de un sólido de color blanco.

Se añadieron 500 ml de tolueno y 60 ml de cloruro de tionilo al compuesto anterior y se calentaron a reflujo durante 1 hora. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. Se añadió agua al residuo, se extrajo con un disolvente mixto de 2-propanol/cloroformo (20/80) y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener 5,8 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,78 (1H, s), 7,44-7,77 (4H, m), 2,56 (3H, s). APCI-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 293,0.

Ejemplo de Producción 3:

Producción de 2-isopropil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

1) Producción de 4-hidrazino-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo:

Se disolvieron 9,71 g de monohidrato de hidrazina en 200 ml de etanol y se enfriaron a 0 °C. A esto se añadió una solución preparada disolviendo 15,0 g de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo en 200 ml de etanol y se agitó durante 1 hora. El sólido precipitado se retiró a través de filtración, se lavó con agua destilada y se secó para obtener 9,66 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,56 (1H, s), 4,36 (2H, c, J = 7,2 Hz), 2,62 (3H, s), 1,39 (3H, t, J = 7,2 Hz).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 229.

2) Producción de 4-[2-(1-metiletilideno)hidrazino]-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo:

Se disolvieron 9,66 g del compuesto anterior en 300 ml de acetona y se agitaron a 70 °C durante 12 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener 9,66 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,75 (1H, s), 4,36 (2H, c, J = 6,8 Hz), 2,60 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,04 (3H, s), 1,40 (3H, t, J = 6,8 Hz).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 269.

3) Producción de 4-(2-isopropilhidrazino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo:

Se disolvieron 9,66 g del compuesto anterior en 180 ml de metanol y se enfriaron a 0 °C. Se añadió una solución en metanol (36 ml) de 2,26 g de cianoborohidruro sódico y 0,15 ml de ácido clorhídrico concentrado a la solución de reacción y se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Esto se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener 10,2 g del compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,39 (1H, s), 8,62 (1H, s), 4,34 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,24 (1H, septuplete, J = 6,3 Hz), 2,56 (4H, t, J = 17,1 Hz), 1,37 (4H, t, J = 7,1 Hz), 1,14 (7H, d, J = 6,3 Hz). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 271.

4) Producción de 2-isopropil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

Se añadieron 300 ml de una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico una solución en metanol (100 ml) de 10,2 g del compuesto anterior y se agitaron durante 3 horas. El metanol se retiró por evaporación a presión reducida, se añadió una solución acuosa 5 N de ácido clorhídrico al residuo para hacer que tuviera un pH de aproximadamente 2 y después se agitó durante 3,5 horas. La solución de reacción se extrajo con cloroformo, se lavó con una solución salina saturada, agua, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener 7,52 g del compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color naranja.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,71 (1H, s), 4,85 (1H, septuplete, J = 6,8, 6,8 Hz), 2,60 (3H, s), 1,44 (6H, d, J = 6,8 Hz). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 225.

Ejemplo de Producción 4:

Producción de 6-(metiltio)-1-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se añadieron 60 ml de trietilamina a una solución en tetrahidrofurano (200 ml) de 25 g de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo y 12,7 ml de fenilhidrazina, y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo, después se lavó con éter, y se hizo ácido con una solución acuosa 5 N de ácido clorhídrico añadida al mismo. El sólido precipitado se retiró a través de filtración y se lavó con agua y 2-propanol para obtener 10,8 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 12,18 (1H, s), 9,02 (1H, s), 8,13 (2H, dd, J = 8,8, 1,0 Hz), 7,52 (2H, td, J = 7,1, 1,6 Hz), 7,26 (1H, tt, J = 7,1, 1,0 Hz), 2,61 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 259,1.

Ejemplo de Producción 5:

Producción de [5-amino-2-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]metanol

1) Producción de [5-nitro-2-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]metanol:

Se añadieron 4,24 g de carbonato potásico a una solución en N-metilpirrolidona (4,24 ml) de 4,24 g de 2-fluoro-5-nitrobenzil alcohol y 4,24 g de N-etilpiperazina, y se agitó a 140 °C durante 14 horas. Se añadió agua al líquido de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada, agua en ese orden, después se secó con sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

2) Producción de [5-amino-2-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]metanol:

Se añadieron 7,0 g de hierro y 15 g de cloruro de amonio a una solución en etanol/agua (1/1,80 ml) del compuesto obtenido en la reacción anterior y se calentó a reflujo durante 1 hora. El líquido de reacción se concentró a presión reducida y se hizo básico con una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico añadida al mismo. Esto se extrajo con cloroformo/isopropanol (80/20), la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por evaporación para obtener 2,49 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,16 (1H, d, J = 9,3 Hz), 4,80 (2H, s), 3,10 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,66 (4H, s a), 2,51 (2H, c, J = 7,3 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 235.

Ejemplo de Producción 6:

Producción de 4-[4-(2-etoxietil)piperazin-1-il]-3-metilaniлина

1) Producción de 1-(2-etoxietil)-4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazina:

De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 5-1, pero usando 4-(2-etoxietil)piperazina en lugar de N-etil-piperazina usada en el Ejemplo de Producción 5-1, usando 4-nitrofluorobenceno en lugar de 2-fluoro-5-nitrobenzil alcohol, y usando dimetilsulfóxido en lugar de N-metilpirrolidona, se obtuvieron 1,50 g del

compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

2) Producción de 4-[4-(2-etoxietil)piperazin-1-il]-3-metilnilina:

5 De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 5-2, pero usando 1-(2-etoxietil)-4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazina en lugar de [5-nitro-2-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo de Producción 5-2, se obtuvieron 1,01 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,66 (2H, dd, J = 6,6, 2,2 Hz), 6,47 (2H, dd, J = 6,6, 2,2 Hz), 4,57 (2H, s), 3,48 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,42 (2H, c, J = 7,0 Hz), 2,88 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,55-2,47 (6H, m), 1,10 (3H, t, J = 7,0 Hz).

10 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 250.

Ejemplo de Producción 7:

Producción de 4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-3-metilnilina

15

1) Producción de 1-(2-hidroxietil)-4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazina:

De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 5-1, pero usando 4-(2-etoxietil)piperazina en lugar de N-etil-piperazina usada en el Ejemplo de Producción 5-1, usando 5-nitro-2-fluorotolueno en lugar de 2-fluoro-5-nitrobenzil alcohol, usando N,N-diisopropiletilamina en lugar de carbonato potásico, y usando dimetilsulfóxido en lugar de N-metilpirrolidona, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo.

20

2) Producción de 4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-3-metilnilina:

25

De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 5-2, pero usando 1-(2-hidroxietil)-4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazina en lugar de [5-nitro-2-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo de Producción 5-2, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,73 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,37 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,33 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 4,63 (2H, s), 4,38 (1H, t, J = 5,4 Hz), 3,50 (2H, c, J = 6,3 Hz), 2,67 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,53-2,48 (4H, m), 2,41 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,09 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 236.

Ejemplo de Producción 8:

35

Producción de 4-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-3-metilnilina

1) Producción de 1-(ciclopropilmetil)-4-(2-etil-4-nitrofenil)piperazina:

40 De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 5-1, pero usando 4-(ciclopropilmetil)piperazina en lugar de N-etilpiperazina usada en el Ejemplo de Producción 5-1, usando 2-fluoro-5-nitrotolueno en lugar de 2-fluoro-5-nitrobenzil alcohol, usando N,N-diisopropiletilamina en lugar de carbonato potásico, y usando dimetilsulfóxido en lugar de N-metilpirrolidona, se obtuvieron 280 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,02 (1H, s), 8,03 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,04-3,10 (4H, m), 2,67-2,751 (4H, m), 2,36 (3H, s), 2,33 (2H, s), 0,82-0,97 (1H, m), 0,51-0,58 (2H, m), 0,11-0,17 (2H, m).

2) Producción de 4-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-3-metilnilina:

50 De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 5-2, pero usando 1-(ciclopropilmetil)-4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazina en lugar de [5-nitro-2-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo de Producción 5-2, se obtuvieron 230 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,67 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,26 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 4,55 (2H, s), 2,61 (4H, t, J = 4,4 Hz), 2,51-2,38 (4H, m), 2,12 (2H, d, J = 6,8 Hz), 2,02 (3H, s), 0,79-0,71 (1H, m), 0,41-0,35 (2H, m), 0,02-0,03 (2H, m).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 246.

Ejemplo de Producción 9:

60 Producción de 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-3-metilnilina

1) Producción de clorhidrato de 1-(2-metil-4-nitrofenil)piperazina:

65 De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 5-1, pero usando piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de N-etilpiperazina usada en el Ejemplo de Producción 5-1, usando 2-fluoro-5-nitrotolueno en lugar de 2-fluoro-5-nitrobenzil alcohol, usando N,N-diisopropiletilamina en lugar de carbonato potásico, y usando

dimetilsulfóxido en lugar de N-metilpirrolidona, se obtuvieron 4,91 g de 4-[2-metil-4-nitrofenil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo.

5 Se añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico/acetato de etilo a una solución en metanol (50 ml) del compuesto obtenido en la reacción anterior, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El líquido de reacción se concentró a presión reducida para obtener 3,86 g de clorhidrato de 4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazina en bruto.

2) Producción de 1-ciclopropil-4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazina:

10 Se añadieron 0,777 ml de [(1-etoxiciclopropil)-oxi]trimetilsilano, 244 mg de cianoborohidruro sódico y 0,1 ml de ácido acético a una solución en metanol (20 ml) de 500 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 9-1, y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se hizo básico con una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico añadida al mismo. Esto se extrajo con cloroformo, la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por evaporación. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 441 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,03 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,96-3,03 (4H, m), 2,76-2,81 (4H, m), 2,36 (3H, s), 1,66-1,73 (1H, m), 0,42-0,50 (4H, m). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 262.

20 3) Producción de 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-3-metilaniлина:

De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 5-2, pero usando 1-ciclopropil-4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazina en lugar de [5-nitro-2-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo de Producción 5-2, se obtuvieron 326 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,41 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,07 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,02 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 4,33 (2H, s), 2,37-2,28 (4H, m), 2,21-2,17 (4H, m), 1,80 (3H, s), 1,36-1,31 (1H, m), 0,11 (2H, td, J = 6,3, 4,1 Hz), 0,01-0,03 (2H, m).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 232.

30 Ejemplo de Producción 10:

Producción de [5-amino-2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil]metanol

1) Producción de clorhidrato de (5-nitro-2-piperazin-1-ilfenil)metanol:

35 De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 5-1, pero usando piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de N-etilpiperazina usada en el Ejemplo de Producción 5-1, usando N,N-diisopropiletilamina en lugar de carbonato potásico y usando dimetilsulfóxido en lugar de N-metilpirrolidona, se obtuvieron 5,6 g de 4-[2-(hidroximetil)-4-nitrofenil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo en bruto en forma de un sólido de color amarillo.

40 Se añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico/acetato de etilo a una solución en metanol (50 ml) de 5,6 g del compuesto obtenido en la reacción anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El líquido de reacción se concentró a presión reducida para obtener 4,5 g de clorhidrato de (5-nitro-2-piperazin-1-ilfenil)metanol en bruto en forma de un sólido de color blanco.

45 2) Producción de [2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-5-nitrofenil]metanol:

De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 9-2, pero usando (5-nitro-2-piperazin-1-ilfenil)metanol en lugar de clorhidrato de 4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazina usado en el Ejemplo de Producción 9-2, se obtuvieron 0,4 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,26 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,13 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,81 (2H, s), 3,45 (1H, s), 3,07-3,00 (4H, m), 2,87-2,78 (4H, m), 1,76-1,69 (1H, m), 0,56-0,40 (4H, m).

3) Producción de 5-amino-2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil]metanol:

55 De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 5-2, pero usando [2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-5-nitrofenil]metanol en lugar de [5-nitro-2-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo de Producción 5-2, se obtuvieron 340 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

60 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,47 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,35 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,07 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 4,65 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,44 (2H, s), 4,16 (2H, d, J = 5,6 Hz), 2,37-2,27 (4H, m), 2,20-2,19 (4H, m), 1,36-1,32 (1H, m), 0,11 (2H, td, J = 6,2, 4,2 Hz), 0,01-0,02 (2H, m).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 248.

Ejemplo de Producción 11:

65 Producción de 4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-3-metilaniлина

1) Producción de 1-isopropil-4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazina:

Se añadieron 1,13 g de acetona y 183 mg de cianoborohidruro sódico a una solución en etanol (20 ml) de 500 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 9-1 y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida y se hizo básico con una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico añadida al mismo. Esto se extrajo con cloroformo, la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por evaporación. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 120 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

2) Producción de 4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-3-metilaniлина:

De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 5-2, pero usando 1-isopropil-4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazina en lugar de [5-nitro-2-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo de Producción 5-2, se obtuvieron 91 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,73 (1,0H, d, J = 8,3 Hz), 6,37 (1,0H, d, J = 2,4 Hz), 6,32 (1,0H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 4,62 (2,0H, s), 2,66 (4,0H, t, J = 4,9 Hz), 2,66-2,60 (1,0H, m), 2,54-2,47 (4,0H, m), 2,09 (3,0H, s), 0,98 (6,0H, d, J = 6,3 Hz).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 234.

Ejemplo de Producción 12:

Producción de {5-amino-2-[4-(metoxiacetil)piperazin-1-il]fenil}metanol

1) Producción de {2-[4-(metoxiacetil)piperazin-1-il]-5-nitrofenil}metanol:

Se añadieron 0,167 ml de cloruro de metoxiacetilo y 506 mg de carbonato potásico a una solución en tetrahidrofurano (20 ml) y N,N-dimetilformamida (5 ml) de 500 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 9-1, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua al líquido de reacción, se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por evaporación para obtener 135 mg de {2-[4-(metoxiacetil)piperazin-1-il]-5-nitrofenil}metanol en bruto en forma de un sólido de color amarillo.

2) Producción de {5-amino-2-[4-(metoxiacetil)piperazin-1-il]fenil}metanol:

De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 5-2, pero usando {2-[4-(metoxiacetil)piperazin-1-il]-5-nitrofenil}metanol en lugar de [5-nitro-2-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo de Producción 5-2, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,76 (1,0H, d, J = 8,3 Hz), 6,67 (1,0H, d, J = 2,4 Hz), 6,38 (1,0H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 4,89 (1,0H, t, J = 5,6 Hz), 4,79 (2,0H, s), 4,48 (2,0H, d, J = 5,6 Hz), 4,09 (2,0H, s), 3,54-3,41 (4,0H, m), 3,28 (3,0H, s), 2,70-2,62 (4,0H, m).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 280.

Ejemplo de Producción 13:

Producción de 4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]piperazin-1-il}anilina

1) Producción de clorhidrato de 1-(4-nitrofenil)piperazina:

De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 9-1, pero usando 4-fluoronitrobenzeno en lugar de 2-fluoro-5-nitrotolueno usado en el Ejemplo de Producción 9-1, se obtuvieron 4,33 g de clorhidrato de 4-(4-nitrofenil)piperazina en bruto.

2) Producción de 1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-(4-nitrofenil)piperazina:

Se añadieron 0,49 ml de metilvinil sulfona y 0,5 ml de N,N-diisopropiletilamina a una solución en etanol (10 ml) de 458 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 13-1 y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico al líquido de reacción y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, agua y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por evaporación para obtener 1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-(4-nitrofenil)piperazina en bruto.

3) Producción de 4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]piperazin-1-il}anilina:

Se añadieron 200 mg de paladio al 10 %-carbono una solución en metanol (20 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 13-2, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno atmosférico a temperatura ambiente durante 4 horas. Se retiró paladio-carbono a través de filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 611 mg

del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,67 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,47 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,64 (2H, s), 3,35-3,28 (4H, m), 3,02 (2H, s), 2,92 (3H, s), 2,91-2,86 (4H, m), 2,72 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,53 (4H, t, J = 4,6 Hz).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 284.

5

Ejemplo de Producción 14:

Producción de 4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-3-metilnilina

10 1) Producción de 1,1-dióxido de 4-(2-metil-4-nitrofenil)tiomorfolina:

De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 5-1, pero usando tiomorfolina en lugar de N-etilpiperazina usada en el Ejemplo de Producción 5-1, usando 5-nitro-2-fluorotolueno en lugar de 2-fluoro-5-nitrobenzil alcohol, usando N,N-diisopropiletilamina en lugar de carbonato potásico y usando dimetilsulfóxido en lugar de N-metilpirrolidona, se obtuvo 4-(2-metil-4-nitrofenil)tiomorfolina en bruto.

15

Se añadieron 19 g de ácido m-cloroperbenzoico a una solución en cloroformo (100 ml) del compuesto obtenido en la reacción anterior, y se agitó con refrigeración con hielo durante 24 horas. El líquido de reacción se lavó con una solución acuosa de sulfito sódico y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en ese orden, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener 4,85 g del compuesto del título.

20

2) Producción de 4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-3-metilnilina:

25 De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 13-3, pero usando 1,1-dióxido de 4-(2-metil-4-nitrofenil)tiomorfolina en lugar de 1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-(4-nitrofenil)piperazina usada en el Ejemplo de Producción 13-3, se obtuvieron 1,01 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,08-9,87 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,14-7,10 (1H, m), 7,13 (1H, s), 3,26 (8H, s), 2,28 (3H, s).

30 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 241.

Ejemplo de Producción 15:

Producción de 4-[2-(dimetilamino)etoxi]-3-metilnilina

35

1) Producción de N,N-dimetil-2-(2-metil-4-nitrofenoxi)etilamina:

Una solución en acetonitrilo (30 ml) de 2 g de 2-metil-4-nitrofenol, 1,87 g de cloruro de 2-dimetilaminoetilo y 5,4 g de carbonato potásico se agitó a 120 °C durante 23 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener 600 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

40

2) Producción de 4-[2-(dimetilamino)etoxi]-3-metilnilina:

De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 13-3, pero usando N,N-dimetil-2-(2-metil-4-nitrofenoxi)etilamina en lugar de 1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-(4-nitrofenil)piperazina usada en el Ejemplo de Producción 13-3, se obtuvieron 542 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

50

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,60 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,34 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,29 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 3,98 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,98 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,49 (6H, s), 2,00 (3H, s). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 195.

Ejemplo de Producción 16:

Producción de 4-[2-(dimetilamino)etoxi]-3,5-dimetilanilina

55

1) Producción de 2-(2,6-dimetil-4-nitrofenoxi)-N,N-dimiletetilamina:

Se añadieron 3,4 ml de azodicarboxilato de diisopropilo a 1,9 g de 2,6-dimetil-4-nitrofenol y 1,71 ml de 2-dimetilaminoetanol, y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se extrajo con ácido clorhídrico 2 N. La capa acuosa se hizo básica con una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener 667 mg del compuesto del título.

60

2) Producción de 4-[2-(dimetilamino)etoxi]-3,5-dimetilanilina:

65

De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 13-3, pero usando

2-(2,6-dimetil-4-nitrofenoxi)-N,N-dimetil-etilamina en lugar de 1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-(4-nitrofenil)piperazina usada en el Ejemplo de Producción 13-3, se obtuvieron 305 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,19 (2H, s), 3,88 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,40-3,23 (2H, m), 3,25 (2H, t, J = 4,9 Hz), 2,72 (6H, s), 2,09 (6H, s).

5 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 209.

Ejemplo de Producción 17:

Producción de 3-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina

10

1) Producción de 1-metil-4-(2-metil-4-nitrofenil)-1H-pirazol:

Se añadieron 5 ml de una solución acuosa 2 M de carbonato sódico a una solución en 1,2-dimetoxietano (10 ml) de 216 mg de 2-bromo-5-nitrotolueno, 208 mg de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxabororan-1-il)-1H-pirazol y 10 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y se calentó a reflujo durante 16 horas. El líquido de reacción se lavó con agua y la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 357 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 7,3, 2,3 Hz), 7,70 (1H, s), 7,58 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,00 (3H, s), 2,51 (3H, s).

20

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 218.

2) Producción de 3-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina:

25

De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 5-2, pero usando 1-etil-4-(2-metil-4-nitrofenil)-1H-pirazol en lugar de [5-nitro-2-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo de Producción 5-2, se obtuvieron 311 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 188.

30

Ejemplo de Producción 18:

Producción de 3-metil-4-{1-[2-(metilsulfonyl)etil]piperidin-4-il}anilina

35

1) Producción de 1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-(4-nitrofenil)piperidina:

De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 13-2 pero usando 4-(4-nitrofenil)piperidina en lugar de clorhidrato de 1-(4-nitrofenil)piperazina usado en el Ejemplo de Producción 13-2, se obtuvo el compuesto del título.

2) Producción de 3-metil-4-{1-[2-(metilsulfonyl)etil]piperidin-4-il}anilina:

40

De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 13-3 pero usando 1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-(4-nitrofenil)piperidina en lugar de 1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-(4-nitrofenil)piperazina usada en el Ejemplo de Producción 13-3, se obtuvieron 390 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

45

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,00 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,64 (2H, d, J = 8,3 Hz), 3,58 (2H, s), 3,17 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,07 (3H, s), 3,02 (2H, d, J = 11,7 Hz), 2,89 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,41 (1H, tt, J = 12,0, 3,7 Hz), 2,15 (2H, td, J = 11,7, 2,4 Hz), 1,84 (2H, d, J = 12,0 Hz), 1,66 (2H, ddd, J = 25,4, 12,0, 3,7 Hz).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 283.

Ejemplo de Producción 19:

50

Producción de 2-metil-N¹-(1-metilpiperidin-4-il)benzeno-1,4-diamina

1) Producción de 1-metil-N-(2-metil-4-nitrofenil)piperidin-4-amina:

55

De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 5-1 pero usando 1-metilpiperidin-4-amina en lugar de N-etil-piperazina usada en el Ejemplo de Producción 5-1, usando 2-fluoro-5-nitrotolueno en lugar de 2-fluoro-5-nitrobencil alcohol y usando dimetilsulfóxido en lugar de N-metilpirrolidona, se obtuvieron 1,2 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

60

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,99 (1H, dd, J = 9,2, 2,7 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,68 (1H, d, J = 9,2 Hz), 3,57-3,48 (1H, m), 2,97-2,89 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,30-2,21 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,09-2,01 (2H, m), 1,73-1,61 (2H, m).

2) Producción de 2-metil-N¹-(1-metilpiperidin-4-il)benzeno-1,4-diamina:

65

De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 13-3 pero usando 1-metil-N-(2-metil-4-nitrofenil)piperidin-4-amina en lugar de 1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-(4-nitrofenil)piperazina usada en el Ejemplo de Producción 13-3, se obtuvieron 1,05 g del compuesto del título en forma de un sólido de color

azul-violeta.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,38-6,29 (3H, m), 3,17 (1H, d, J = 4,9 Hz), 3,09-2,98 (1H, m), 2,83-2,73 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,16-2,04 (2H, m), 1,99 (3H, s), 1,90-1,82 (2H, m), 1,47-1,35 (2H, m).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 220.

5

Ejemplo de Producción 20:

Producción de 3-metil-4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]anilina

10 1) Producción de 1-(2-metil-4-nitrofenil)-4-(metilsulfonil)piperazina:

De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 12-1 pero usando cloruro de metanosulfonilo en lugar de cloruro de metoxiacetilo usado en el Ejemplo de Producción 12-1, se obtuvieron 297 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,10-8,04 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,46-3,40 (4H, m), 3,15-3,10 (4H, m), 2,87 (3H, s), 2,38 (3H, s).

15

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 300.

2) Producción de 3-metil-4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]anilina:

20 De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 13-3 pero usando 1-(2-metil-4-nitrofenil)-4-(metilsulfonil)piperazina en lugar de 1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-(4-nitrofenil)piperazina usada en el Ejemplo de Producción 13-3, se obtuvieron 219 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,87 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,57 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,53 (1H, dd, J = 8,4, 2,8 Hz), 3,63 (2H, s a), 3,40-3,31 (4H, m), 2,95-2,90 (4H, m), 2,84 (3H, s), 2,23 (3H, s).

25

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 270.

Ejemplo de Producción 21:

30 Producción de 4-[(1-isopropilazetidín-3-il)oxi]-3-metil-anilina

1) Producción de clorhidrato de 3-(2-metil-4-nitrofenoxi)azetidina:

35 Se obtuvo 3-(2-metil-4-nitrofenoxi)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción 16-1, para el cual, sin embargo, se usó 2-metil-4-nitrofenol en lugar de 2,6-dimetil-4-nitrofenol usado en el Ejemplo de Producción 16-1, y se usó 3-hidroxiacetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 2-dimetilaminoetanol.

40 Se añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico/acetato de etilo a una solución en metanol (50 ml) del compuesto obtenido en la reacción anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El líquido de reacción se concentró a presión reducida para obtener 1,46 g de clorhidrato de 3-(2-metil-4-nitrofenoxi)azetidina en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,37 (2H, s a), 8,14 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 9,0, 2,9 Hz), 6,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 5,23 (1H, tt, J = 6,6, 4,8 Hz), 4,47 (2H, dd, J = 12,5, 6,6 Hz), 4,02 (2H, dd, J = 12,5, 4,8 Hz), 2,30 (3H, s).

45

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 209.

2) Producción de 1-isopropil-3-(2-metil-4-nitrofenoxi)azetidina:

50 De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 11-1 pero usando clorhidrato de 3-(2-metil-4-nitrofenoxi)azetidina en lugar de clorhidrato de 1-(2-metil-4-nitrofenil)piperazina usado en el Ejemplo de Producción 11-1, se obtuvieron 142 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,09-8,02 (2H, m), 6,63-6,58 (1H, m), 4,84 (1H, quint, J = 5,8 Hz), 3,91-3,84 (2H, m), 3,17-3,10 (2H, m), 2,43 (1H, sept, J = 6,2 Hz), 2,29 (3H, s), 0,99 (6H, d, J = 6,2 Hz).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 251.

55 3) Producción de 4-[(1-isopropilazetidín-3-il)oxi]-3-metil-anilina:

60 De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 13-3 pero usando 1-(2-metil-4-nitrofenil)-4-(metilsulfonil)piperazina en lugar de 1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-(4-nitrofenil)piperazina usada en el Ejemplo de Producción 13-3, se obtuvieron 107 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,55-6,52 (1H, m), 6,47-6,40 (2H, m), 4,64 (1H, quint, J = 6,0 Hz), 3,85-3,78 (2H, m), 3,37 (2H, s a), 3,07-3,00 (2H, m), 2,40 (1H, sept, J = 6,2 Hz), 2,15 (3H, s), 0,97 (6H, d, J = 6,2 Hz).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 221.

65 Ejemplo de Producción 22:

Producción de 3-[4-(4-aminofenil)piperazin-1-il]propanonitrilo

1) Producción de 3-[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]propanonitrilo:

5 De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 13-2 pero usando acrilonitrilo en lugar de metilvinil sulfona usada en el Ejemplo de Producción 13-2, se obtuvieron 1,08 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

2) Producción de 3-[4-(4-aminofenil)piperazin-1-il]propanonitrilo

10 De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 5-2 pero usando 3-[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]propanonitrilo en lugar de [5-nitro-2-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo de Producción 5-2, se obtuvieron 159 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,83 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,65 (2H, d, J = 8,4 Hz), 3,08 (4H, s a), 2,76 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,69 (4H, s a), 2,56 (2H, t, J = 6,8 Hz).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 231.

Ejemplo de Producción 23:

20 Producción de 1-[4-(4-aminofenil)piperazin-1-il]-3-fluoropropan-2-ol

1) Producción de 1-fluoro-3-[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]propan-2-ol:

25 Una solución en etanol (15 ml) de 272 mg de epifluorohidrina y 500 mg de 1-(4-nitrofenil)piperazina se calentó a reflujo durante 15 horas, y después el líquido de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se solidificó en acetato de etilo para obtener 300 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

2) Producción de 1-[4-(4-aminofenil)piperazin-1-il]-3-fluoropropan-2-ol:

30 De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 5-2 pero usando 1-fluoro-3-[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]propan-2-ol en lugar de [5-nitro-2-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo de Producción 5-2, se obtuvieron 169 mg del compuesto del título en forma de un líquido de color pardo.
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 254.

35 Ejemplo de Producción 24:

Producción de 1-[4-(4-aminofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropan-2-ol

1) Producción de 2-metil-1-[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]propan-2-ol:

40 De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 23-1 pero usando 1,2-epoxi-2-metilpropano en lugar de epifluorohidrina usada en Ejemplo de Producción 23-1, se obtuvieron 250 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

45 2) Producción de 1-[4-(4-aminofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropan-2-ol

De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 5-2 pero usando 2-metil-1-[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]propan-2-ol en lugar de [5-nitro-2-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo de Producción 5-2, se obtuvieron 180 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.
50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,81 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,65 (2H, d, J = 8,4 Hz), 3,08 (4H, s a), 2,83 (4H, s a), 2,43 (2H, s), 1,21 (6H, s).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 250.

Ejemplo de Producción 25:

55 Producción de 2-[4-(4-aminofenil)piperazin-1-il]ciclopentanol

1) Producción de 2-[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]ciclopentanol:

60 De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 23-1 pero usando óxido de ciclopenteno en lugar de epifluorohidrina usada en el Ejemplo de Producción 23-1, se obtuvieron 670 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

2) Producción de 2-[4-(4-aminofenil)piperazin-1-il]ciclopentanol:

65 De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 5-2 pero usando 2-[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]ciclopentanol en lugar de [5-nitro-2-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo de Producción 5-2, se obtuvieron 159 mg del

compuesto del título en forma de un líquido de color pardo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,81 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,65 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,20-4,24 (1H, m), 3,11 (4H, s a), 2,81 (4H, s a), 2,58-2,64 (1H, m), 1,94-2,03 (2H, m), 1,59-1,74 (4H, m). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 262.

5 Ejemplo de Producción 26:

Producción de 4-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida

1) Producción de N,N-dimetil-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxamida:

10

De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 12-1 pero usando cloruro de dimetilcarbamoilo en lugar de cloruro de metoxi-acetilo usado en el Ejemplo de Producción 12-1, se obtuvieron 560 mg del compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo.

15 2) Producción de 4-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida:

De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 13-3 pero usando N,N-dimetil-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxamida en lugar de 1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-(4-nitrofenil)piperazina usada en el Ejemplo de Producción 13-3, se obtuvieron 176 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,86 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,65 (2H, d, J = 8,4 Hz), 3,42 (4H, s a), 3,05 (4H, s a), 2,86 (6H, s). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 249.

Ejemplo de Producción 27:

25 Producción de 4-[4-(1-acetilazetidín-3-il)piperazin-1-il]anilina

1) Producción de 1-(1-acetilazetidín-3-il)-4-(4-nitrofenil)piperazina:

30 Se añadieron 0,581 ml de trietilamina y 0,185 ml de cloruro de metanosulfonilo a una solución en cloroformo (15 ml) de 500 mg de N-(difenilmetil)-3-hidroxiazetidina, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa de carbonato sódico al líquido de reacción, se extrajo con cloroformo, se secó con sulfato sódico, y se evaporó a presión reducida para obtener N-(difenilmetil)-3-(metanosulfonilo)azetidina en bruto. Se añadieron 433 mg de 1-(4-nitrofenil)piperazina y 433 mg de carbonato potásico a una solución en DMSO (10 ml) del compuesto obtenido en la reacción anterior, y se calentó a 100 °C durante 3 horas. Se añadió agua al líquido de reacción, se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, agua. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano = 2/1). Una cantidad catalítica de la solución de trifluoroborano éter se añadió a una solución en anhídrido acético (6 ml) del compuesto de fienilmetilo obtenido y se calentó a 90 °C durante 4 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico al residuo, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna (metanol/cloroformo = 1/10), y después se solidificó en acetato de etilo/hexano para obtener 160 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

45 2) Producción de 4-[4-(1-acetilazetidín-3-il)piperazin-1-il]anilina:

De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 5-2 pero usando 1-(1-acetilazetidín-3-il)-4-(4-nitrofenil)piperazina en lugar de [5-nitro-2-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo de Producción 5-2, se obtuvieron 110 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,82 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,66 (2H, d, J = 8,4 Hz), 3,85-4,15 (4H, m), 3,18-3,25 (1H, m), 3,08 (4H, s a), 2,54 (4H, s a), 1,87 (3H, s). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 275.

Ejemplo de Producción 28:

55 Producción de 2-[4-(4-aminofenil)piperazin-1-il]-N,N-dimetilacetamida

1) Producción de N,N-dimetil-2-[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]acetamida:

60 De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 27-1 pero usando 2-cloro-N,N-dimetilacetamida en lugar de N-(difenilmetil)-3-(metanosulfonilo)azetidina usada en el Ejemplo de Producción 27-1, se usaron 1,53 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

2) Producción de 2-[4-(4-aminofenil)piperazin-1-il]-N,N-dimetilacetamida:

65 De la misma manera que en el Ejemplo de Producción 5-2 pero usando N,N-dimetil-2-[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]acetamida en lugar de 1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-(4-nitrofenil)piperazina

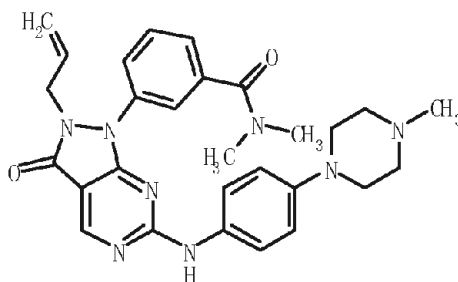
usada en el Ejemplo de Producción 5-2, se obtuvieron 1,2 g del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,82 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,65 (2H, d, J = 8,4 Hz), 3,23 (2H, s), 3,09 (4H, s a), 3,08 (3H, s), 2,96 (3H, s), 2,70 (4H, s a).

5 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 263.

Ejemplo 1:

10 Producción de 3-(2-alil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N,N-dimetilbenzamida



15 1) Producción de 3-[2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]benzoato de metilo:

Se añadieron 20 ml de piridina a una solución en cloroformo de 7,5 g de 2-alil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona, 6,1 g de acetato de cobre (II) y 10 g de ácido [3-(metoxicarbonil)]fenilborónico, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadieron una solución acuosa al 30 % de amoniaco y una solución salina saturada, agua al líquido de reacción en ese orden, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, agua, después se secó con sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por evaporación. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 6,7 g de 3-[2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]benzoato de metilo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,92 (1H, s), 8,11-8,06 (2H, m), 7,65-7,59 (2H, m), 5,68 (1H, ddd, J = 17,1, 10,2, 5,9 Hz), 5,13 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,97 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,45 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,96 (3H, s), 2,51 (3H, s).

25 2) Producción de 3-[2-alil-6-(metilsulfinil)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]benzoato de metilo:

A 0 °C, se añadieron 6,5 g de ácido m-cloroperbenzoico a una solución en cloroformo de 6,7 g del compuesto obtenido en la reacción anterior, y se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico al líquido de reacción y se extrajo con cloroformo/isopropanol (80/20). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por evaporación para obtener 5,6 g de 3-[2-alil-6-(metilsulfinil)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]benzoato de metilo en bruto.

35 3) Producción de 3-(2-alil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]benzoato de metilo:

Se añadieron 0,87 g de 4-(4-metil-1-piperazinil)anilina y 2 ml de N,N-diisopropiletilamina a una solución en tolueno de 1,7 g del producto en bruto obtenido en la reacción anterior y se agitó a 70 °C durante 12 horas. El disolvente se retiró por evaporación y el producto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener 2,2 g de 3-(2-alil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]benzoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo pálido.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,81 (1H, s), 8,18-8,13 (1H, m), 8,04 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,66-7,56 (2H, m), 7,45 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,68 (1H, ddd, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,10 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,98 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,40 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,97 (3H, s), 3,26-3,21 (4H, m), 2,72-2,64 (4H, m), 2,43 (3H, s a).

45 4) Producción de 3-(2-alil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N,N-dimetilbenzamida:

Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico a una solución en 1,4-dioxano/metanol (50/50) de 2,2 g de 3-(2-alil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]benzoato de metilo y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Esta se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y el disolvente se retiró por evaporación para obtener un ácido carboxílico libre del éster de partida. A una solución en N,N-dimetilformamida del ácido carboxílico resultante, se le añadieron 1,67 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 1,18 g de 1-hidroxibenzotriazol y 11 ml de una solución 1,0 M de dimetilamina/tetrahidrofurano y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y

agua al líquido de reacción, se extrajo con cloroformo/isopropanol (80/20), y se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener 560 mg de 3-(2-alil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N,N-dimetilbenzamida en forma de un sólido de color amarillo pálido.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,81 (1H, s), 7,57-7,51 (2H, m), 7,49-7,38 (4H, m), 6,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,10 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 5,00 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,40 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,32 (3H, s), 3,14 (3H, s), 2,99-2,92 (4H, m), 2,84-2,71 (4H, m), 2,50 (3H, s).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 513.

10 Ejemplo 2:

Producción de 2-alil-6-[[3-(hidroximetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

- 15 Se obtuvieron 57 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 1-1 a 1-3, para el cual, sin embargo, se usó 2-fenil-1,3,2-dioxaborinano en lugar de ácido [3-(metoxicarbonil)]fenilbórico usado en el Ejemplo 1-1, y se usó [5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 1-3.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,15-7,62 (8H, m), 5,65-5,76 (1H, m), 5,10 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,98 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,74 (2H, s), 4,40 (2H, d, J = 5,8 Hz), 2,97-3,06 (4H, m), 2,51-2,77 (4H, m), 2,38 (3H, s).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 472.

Ejemplo 3:

- 25 Producción de 2-alil-6-[[3-(hidroximetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-(3-tienil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

30 Se obtuvieron 17,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 1-1 a 1-3, para el cual, sin embargo, se usó ácido 3-tienilborónico en lugar de ácido [3-(metoxicarbonil)]fenilbórico usado en el Ejemplo 1-1, y se usó [5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 1-3.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,82 (1H, s), 7,17-7,63 (6H, m), 5,65-5,77 (1H, m), 5,13 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,04 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,76 (2H, s), 4,42 (2H, d, J = 6,3 Hz), 2,98-3,06 (4H, m), 2,50-2,76 (4H, m), 2,39 (3H, s).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 478.

Ejemplo 4:

Producción de 2-alil-6-[[3-(hidroximetil)-4-morfolin-4-ilfenil]amino]-1-(3-tienil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

- 40 Se obtuvieron 35,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 1-1 a 1-3, para el cual, sin embargo, se usó ácido 3-tienilborónico en lugar de ácido [3-(metoxicarbonil)]fenilbórico usado en el Ejemplo 1-1, y se usó (5-amino-2-morfolin-4-ilfenil)metanol en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 1-3.

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,67-7,69 (1H, s a), 7,47-7,49 (2H, m), 7,37 (1H, m), 7,15-7,23 (2H, m), 5,66-5,77 (1H, m), 5,14 (1H, d, J = 10,3 Hz), 5,04 (1H, d, J = 18,5 Hz), 4,77 (2H, s), 4,42 (2H, d, 5,8 Hz), 3,83-3,89 (4H, m), 2,95-2,99 (4H, m). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 465.

Ejemplo 5:

- 50 Producción de 2-alil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

55 Se obtuvieron 5,0 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 1-1 a 1-3, para el cual, sin embargo, se usó ácido [3-(hidroxietil)fenil]borónico en lugar de ácido [3-(metoxicarbonil)]fenilbórico usado en el Ejemplo 1-1 y se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 1-3.

60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,80 (1H, s), 7,53-7,45 (2H, m), 7,41-7,32 (4H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,10 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,99 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,79 (2H, s), 4,39 (2H, d, J = 6,3 Hz), 2,96-2,91 (4H, m), 2,68-2,58 (4H, m), 2,40 (3H, s), 2,26 (3H, s).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 486.

Ejemplo 6:

- 65 Producción de 2-alil-1-[4-(hidroximetil)fenil]-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 5,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 1-1 a 1-3, para el cual, sin embargo, se usó ácido [4-(hidroximetil)fenil]borónico en lugar de ácido [3-(metoxicarbonil)fenil]bórico usado en el Ejemplo 1-1, y se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de

5 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 1-3.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,81 (1H, s), 7,52 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,50-7,39 (1H, m), 7,44 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,26-7,22 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,10 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,98 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,78 (2H, s), 4,38 (2H, d, J = 6,3 Hz), 2,97-2,89 (4H, m), 2,70-2,55 (4H, m), 2,40 (3H, s), 2,28 (3H, s).

10 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 486.

Ejemplo 7:

15 Producción de 3-(2-alil-6-([3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)benzotrilo

Se obtuvieron 62 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 1-1 a 1-3, para el cual, sin embargo, se usó ácido 3-cianofenilborónico en lugar de ácido [3-(metoxicarbonil)fenil]bórico usado en el Ejemplo 1-1, y se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de

20 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 1-3.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,82 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,69-7,59 (3H, m), 7,36-7,32 (2H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,68 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 5,9 Hz), 5,13 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 5,00 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,38 (2H, d, J = 5,9 Hz), 2,98-2,91 (4H, m), 2,66-2,52 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,31 (3H, s).

25 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 481.

Ejemplo 8:

30 Producción de 2-alil-1-(3-metoxifenil)-6-([3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 52 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 1-1 a 1-3, para el cual, sin embargo, se usó ácido 3-metoxifenilborónico en lugar de ácido [3-(metoxicarbonil)fenil]bórico usado en el Ejemplo 1-1, y se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de

35 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 1-3.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,81 (1H, s), 7,50-7,40 (1H, m), 7,41 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,0, 2,7 Hz), 7,05-6,90 (4H, m), 5,71 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 5,9 Hz), 5,11 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 5,01 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,40 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,83 (3H, s), 2,94-2,89 (4H, m), 2,64-2,54 (4H, m), 2,37 (3H, s), 2,27 (3H, s).

40 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 486.

Ejemplo 9:

45 Producción de 3-(2-alil-6-([3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N,N-dimetilbenzamida

Se obtuvieron 30 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 1-1 a 1-4, para el cual, sin embargo, se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de

50 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 1-3.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,81 (1H, s), 7,58-7,52 (3H, m), 7,49-7,47 (1H, m), 7,44-7,40 (1H, m), 7,38-7,32 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 5,9 Hz), 5,10 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 5,00 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,13 (3H, s), 2,97 (3H, s), 2,95-2,91 (4H, m), 2,67-2,55 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,28 (3H, s). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 527.

Ejemplo 10:

55 Producción de 3-[2-alil-6-([4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-3-metilfenil]amino)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-N,N-dimetilbenzamida

Se obtuvieron 13,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 1-1 a 1-4, para el cual, sin embargo, se usó 3-metil-4-[(4-hidroxietil)piperazin-1-il]anilina en lugar de

60 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 1-3.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,82 (1H, s), 7,59-7,53 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,44-7,41 (1H, m), 7,38-7,33 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,11 (1H, dd, J = 10,2, 1,5 Hz), 5,00 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,40 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,68 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,14 (3H, s), 2,98 (3H, s), 2,96-2,91 (4H, m), 2,76-2,67 (4H, m), 2,65 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,28 (3H, s).

65 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 557.

Ejemplo 11:

Producción de

3-(2-alil-6-[[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-N,N-dimetilbenzamida

Se obtuvieron 32,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 1-1 a 1-4, para el cual, sin embargo, se usó 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 1-3.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,80 (1H, s), 7,41-7,54 (5H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,63-5,74 (1H, m), 5,09 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,99 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,8 Hz), 3,10-3,21 (6H, m), 2,75-2,99 (8H, m), 1,67-1,82 (1H, m), 0,45-0,55 (4H, m). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 539.

Ejemplo 12:

Producción de 3-(2-alil-6-[[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-3-metilfenil]amino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N,N-dimetilbenzamida

Se obtuvieron 49,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 1-1 a 1-4, para el cual, sin embargo, se usó 3-metil-4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 1-3.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,81 (1H, s), 7,26-7,56 (6H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,63-5,73 (1H, m), 5,10 (1H, d, J = 10,1 Hz), 4,98 (1H, d, J = 16,9 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,13 (3H, s), 2,97 (3H, s), 2,89 (4H, s), 2,79 (4H, s), 2,29 (3H, s), 1,67-1,85 (1H, m), 0,47-0,54 (4H, m).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 553.

Ejemplo 13:

Producción de 3-(2-alil-6-[[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-3-(hidroximetil)fenil]amino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N,N-dimetilbenzamida

Se obtuvieron 24,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 1-1 a 1-4, para el cual, sin embargo, se usó [5-amino-2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil]metanol en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 1-3.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,82 (1H, s), 7,27-7,65 (6H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,63-6,72 (1H, m), 5,10 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,97 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,74 (2H, s), 4,39 (2H, d, J = 5,8 Hz), 3,14 (3H, s), 2,99 (3H, s), 2,95 (4H, s), 2,75-2,92 (4H, m), 2,69-2,75 (1H, m), 0,45-0,56 (4H, m).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 569.

Ejemplo 14:

Producción de 3-(2-alil-6-[[4-(1,1-dioxido-tiomorfolin-4-il)-3-metilfenil]amino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N,N-dimetilbenzamida

Se obtuvieron 10,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 1-1 a 1-4, para el cual, sin embargo, se usó 3-metil-4-(1,1-dioxido-tiomorfolin-4-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 1-3.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,82 (1H, s), 7,39-7,61 (6H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,65-5,77 (1H, m), 5,11 (1H, d, J = 10,1 Hz), 5,99 (1H, d, J = 17,3 Hz), 4,40 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,37-3,42 (4H, m), 3,18-3,21 (4H, m), 3,15 (3H, s), 3,01 (3H, s), 2,28 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 562.

Ejemplo 15:

Producción de 3-(2-alil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N,N-dietilbenzamida

Se obtuvieron 58,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 1-1 a 1-4, para el cual, sin embargo, se usó N,N-dietilamina en lugar de N,N-dimetilamina usada en el Ejemplo 1-4.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,80 (1H, s), 7,56-7,43 (5H, m), 7,37 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 5,9 Hz), 5,10 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,99 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,57 (2H, s a), 3,25 (4H, s a), 2,67 (4H, s), 2,42 (3H, s), 1,26 (3H, s a), 1,10 (3H, s a).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 541.

Ejemplo 16:

Producción de 3-(2-alil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-N-etil-N-metilbenzamida

- 5 Se obtuvieron 65,2 mg del compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 1-1 a 1-4, para el cual, sin embargo, se usó N-etil-N-metilamina en lugar de N,N-dimetilamina usada en el Ejemplo 1-4.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,80 (1H, s), 7,57-7,35 (6H, m), 6,90 (2H, d, J = 8,3 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,1, 10,0, 6,3 Hz), 5,10 (1H, dd, J = 10,0, 1,2 Hz), 5,00 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,40 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,60 (1H, s a), 3,22 (5H, s), 3,09 (2H, s), 2,91 (1H, s), 2,64 (4H, s), 2,39 (3H, s), 1,25 (3H, s a), 1,10 (3H, s a).
 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 527.

Ejemplo 17:

- 15 Producción de 3-(2-alil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)-N-(2-hidroxi-etil)-N-metilbenzamida

Se obtuvieron 76,1 mg del compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 1-1 a 1-4, para el cual, sin embargo, se usó N-(2-hidroxi-etil)-N-metilamina en lugar de N,N-dimetilamina usada en el Ejemplo 1-4.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,80 (1H, s), 7,67-7,37 (6H, m), 6,91 (2H, d, J = 7,3 Hz), 5,68 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,10 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,99 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,39 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,91 (1H, s), 3,73 (1H, s), 3,41 (1H, s), 3,23-3,11 (6H, m a), 3,00 (2H, s a), 2,61 (4H, s), 2,37 (3H, s).
 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 543.

Ejemplo 18:

Producción de 2-alil-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidro-3H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 32 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 1-1 a 1-3, para el cual, sin embargo, se usó ácido 3-nitrofenilborónico en lugar de ácido [3-(metoxicarbonil)]fenilborónico usado en el Ejemplo 1-1 y se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 1-3.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,22-8,18 (1H, m), 7,81-7,77 (1H, m), 7,68 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,41-7,36 (1H, m), 7,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,70 (1H, ddt, J = 17,2, 10,2, 6,3 Hz), 5,13 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 5,01 (1H, dd, J = 17,2, 1,0 Hz), 4,41 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,97-2,92 (4H, m), 2,67-2,54 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,27 (3H, s).
 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 501.

Ejemplo 19:

Producción de 2-alil-1-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-ona

- 45 1) Producción de ácido 3-(1-hidroxi-1-metiletil)fenilborónico:

En una atmósfera de nitrógeno con refrigeración con hielo, se añadieron 5,29 ml de 3'-bromoacetofenona a 25 ml de una solución 2 M de yoduro de metilmagnesio/éter dietílico y 100 ml de éter dietílico, y se agitó durante 20 minutos. Se añadieron agua y ácido clorhídrico 2 N al líquido de reacción, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución salina saturada, agua, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener 2-(3-bromofenil)propan-2-ol en bruto.

55 En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota 33 ml de una solución 1,66 M de n-butillitio/hexano una solución en tetrahidrofuran (200 ml) del compuesto obtenido a -60 °C o inferior, y se agitó durante 20 minutos. Se añadieron 11,08 ml de triisopropoxiborano al líquido de reacción y se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua al líquido de reacción, se lavó con éter dietílico y la capa acuosa resultante se hizo ácida con una solución acuosa al 10 % de ácido fosfórico. Esto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución salina saturada, agua, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, y el cristal resultante se recogió para obtener 3,13 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,96 (2H, s), 7,88 (1H, s a), 7,60 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,6 Hz), 4,93 (1H, s), 1,43 (6H, d, J = 13,7 Hz).

- 65 2) Producción de 2-alil-1-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-

3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

Se obtuvieron 35,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 1-1 a 1-3, para el cual, sin embargo, se usó el ácido borónico anterior en lugar de ácido

[3-(metoxicarbonil)]fenilborónico usado en el Ejemplo 1-1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,80 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,47 (2H, d, J = 4,9 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,31-7,28 (1H, m), 6,88 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,70 (1H, ddt, J = 17,1, 10,0, 6,3 Hz), 5,10 (1H, dd, J = 10,0, 1,2 Hz), 4,98 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,38 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,21 (4H, t, J = 4,1 Hz), 2,66 (4H, s), 2,41 (3H, s), 1,62 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 500.

Ejemplo 20:

Producción de 2-alil-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-piridin-4-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 5,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 1-1 a 1-3, para el cual, sin embargo, se usó ácido piridin-4-ilborónico en lugar de ácido [3-(metoxicarbonil)]fenilborónico usado en el Ejemplo 1-1, y se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 1-3.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,82 (1H, s), 8,72 (2H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 7,48 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,67 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,12 (1H, dd, J = 10,2, 1,2 Hz), 5,03 (1H, dd, J = 17,1, 1,2 Hz), 4,44 (2H, d, J = 6,3 Hz), 2,97 (4H, t, J = 4,4 Hz), 2,64 (4H, s), 2,41 (3H, s), 2,34 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 457.

Ejemplo 21:

Producción de 2-alil-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-piridin-3-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 26,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 1-1 a 1-3, para el cual, sin embargo, se usó ácido piridin-3-ilborónico en lugar de ácido [3-(metoxicarbonil)]fenilborónico usado en el Ejemplo 1-1, y se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 1-3.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 8,80 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,63 (1H, dd, J = 4,4, 1,5 Hz), 7,79 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,46 (2H, dd, J = 8,0, 4,6 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,12 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,99 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,40 (2H, d, J = 6,3 Hz), 2,93 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,61 (4H, s), 2,39 (3H, s), 2,30 (3H, s). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 457.

Ejemplo 22:

Producción de 2-alil-1-[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenil]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

1) Producción de 1-(3-bromofenil)-2-metilpropan-1-ol:

Con refrigeración con hielo, se añadieron 150 ml de una solución 1,0 M de cloruro de isopropilmagnesio/tetrahidrofurano a una solución en tetrahidrofurano (200 ml) de 21,9 g de 3-bromobenzaldehído. Se añadió ácido clorhídrico 4 N al líquido de reacción, se extrajo con éter dietílico y se lavó con una solución saturada de carbonato ácido sódico y una solución salina saturada, agua en ese orden. Esto se secó con sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 19/1 a 4/1) para obtener 4,20 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,48 (1H, s), 7,40 (1H, td, J = 2,0, 7,3 Hz), 7,25-7,18 (2H, m), 4,36 (1H, d, J = 6,8 Hz), 1,94 (1H, cc, J = 6,8, 6,8 Hz), 0,98 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,83 (3H, d, J = 6,8 Hz).

2) Producción de 1-bromo-3-(2-metil-1-propileno-1-il)benzeno:

Se añadieron 4 g de monohidrato del ácido p-toluenosulfónico a una solución en tolueno (70 ml) de 4 g del alcohol obtenido en el apartado 1 anterior y se calentó a reflujo durante 2 horas. Con refrigeración con hielo, se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de carbonato ácido sódico y una solución salina saturada, agua en ese orden, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida y el residuo resultante se separó y se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano) para obtener 1,9 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,38-7,35 (1H, m), 7,32-7,29 (1H, m), 7,21-7,11 (2H, m), 6,19 (1H, s), 1,90 (3H, d, J = 1,5 Hz), 1,85 (3H, d, J = 1,5 Hz).

3) Producción de 3-(3-bromofenil)-2,2-dimetiloxirano:

5 Con refrigeración con hielo, se añadieron gradualmente 3,4 g de ácido m-cloroperbenzoico a una solución en cloroformo (40 ml) de 1,9 g del alqueno obtenido en el apartado 2 anterior, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución de sulfito sódico a la solución de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadió agua y se lavó con una solución 0,1 N de hidróxido sódico, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución salina saturada, agua en ese orden, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener 2,0 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,46-7,44 (1H, m), 7,43-7,38 (1H, m), 7,24-7,20 (2H, m), 3,82 (1H, s), 1,48 (3H, s), 1,08 (3H, s).

4) Producción de 1-(3-bromofenil)-2-metil-2-propanol:

15 En una atmósfera de nitrógeno a -78 °C, se añadieron gota a gota 16 ml de una solución 1,0 M de hidruro de diisobutilaluminio/tolueno a una solución en diclorometano (100 ml) de 1,8 g del oxirano obtenido en el apartado 3 anterior y se agitó durante 20 minutos. Se añadieron 20 ml de una solución acuosa al 30 % de sal de Rochelle a la solución de reacción, se agitó a 0 °C durante 2 horas y después el material insoluble se retiró a través de filtración a través de Celite. El filtrado se lavó con una solución acuosa al 30 % de sal de Rochelle, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución salina saturada, agua en ese orden, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida y el residuo resultante se separó y se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener 870 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,41-7,36 (2H, m), 7,21-7,12 (2H, m), 2,73 (2H, s), 1,23 (6H, s).

5) Producción de ácido [3-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenil]borónico:

30 En una atmósfera de nitrógeno a -78 °C, se añadieron gota a gota 5,5 ml de una solución 1,58 M de n-butillitio/hexano a una solución en tetrahidrofurano (50 ml) de 870 mg del alcohol obtenido en el apartado 4 anterior, después se le añadieron gota a gota 925 mg de ácido triisopropilborónico, y se agitó durante 20 minutos. A la solución de reacción se le añadió agua y se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se hizo débilmente ácida con ácido fosfórico al 10 % y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada, agua en ese orden, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener 274 mg del compuesto del título. Si purificar, este se usó en la siguiente reacción.

35

6) Producción de 2-alil-1-[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenil]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-3-ona:

40 De la misma manera que en el Ejemplo 1-1 a 1-3, se obtuvieron 48 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, para el cual, sin embargo, se usó el ácido borónico obtenido en el apartado 5 anterior en lugar de ácido [3-(metoxicarbonil)fenil]borónico usado en el Ejemplo 1-1.

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,81 (1H, s), 7,55-7,20 (7H, m), 6,88 (2H, d, J = 9,0 Hz), 5,70 (1H, ddt, J = 17,2, 10,2, 5,9 Hz), 5,10 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,98 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,28-3,18 (4H, m), 2,84 (2H, s), 2,75-2,60 (4H, m), 2,43 (3H, s), 1,25 (6H, s). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ :514.

Ejemplo 23:

50 Producción de N-[3-(2-alil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenil]acetamida

Se obtuvieron 42 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 1-1 a 1-3, para el cual, sin embargo, se usó ácido [3-(acetilamino)fenil]borónico en lugar de ácido [3-(metoxicarbonil)fenil]borónico usado en el Ejemplo 1-1.

55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,78 (1H, s), 7,65-7,55 (3H, m), 7,49-7,37 (4H, m), 7,22-7,14 (1H, m), 6,90-6,81 (2H, m), 5,68 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 5,4 Hz), 5,09 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,00 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,41 (2H, d, J = 5,4 Hz), 3,25-3,13 (4H, m), 2,69-2,55 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,22 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 499.

60 Ejemplo 24:

Producción de 2-alil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-[3-(metilsulfonyl)fenil]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

65 Se obtuvieron 75 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 1-1 a 1-3, para el cual, sin embargo, se usó ácido [3-(metilsulfonyl)fenil]borónico se usó en lugar de ácido

[3-(metoxicarbonil)]fenilborónico usado en el Ejemplo 1-1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,81 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,93-7,81 (1H, m), 7,76-7,60 (2H, m), 7,60-7,48 (1H, m), 7,44 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,3 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 5,9 Hz), 5,13 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,01 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,40 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,30-3,19 (4H, m), 2,98 (3H, s), 2,74-2,59 (4H, m), 2,41 (3H, s).

5 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 520.

Ejemplo 25:

10 Producción de 2-alil-1-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-6-[[4-(1-metilpiperazin-4-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 26,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 1-1 a 1-3, para el cual, sin embargo, se usó el ácido borónico obtenido en el Ejemplo 19-1 en lugar de ácido [3-(metoxicarbonil)]fenilborónico usado en el Ejemplo 1-1, y se usó 4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 1-3.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,52-7,46 (4H, m), 7,42 (1H, s a), 7,31-7,28 (1H, m), 7,17 (2H, d, J = 8,3 Hz), 5,71 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 5,9 Hz), 5,11 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,98 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,03 (2H, d, J = 10,7 Hz), 2,51-2,41 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,18-2,07 (2H, m), 1,99-1,78 (4H, m), 1,63 (6H, s).

20 IEN- EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 499.

Ejemplo 26:

25 Producción de 2-alil-1-[3-(dimetilaminometil)fenil]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

1) Producción de 2-alil-1-[3-(dimetilaminometil)fenil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

Se añadieron 2,9 ml de cloruro de metanosulfonilo y 11 ml de N,N-diisopropiletilamina en ese orden a una solución en cloroformo (50 ml) de 3,0 g de 2-alil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona que se había obtenido mediante el uso de ácido [3-(hidroximetil)fenil]borónico en lugar de ácido [3-(metoxicarbonil)]fenilborónico usado en el Ejemplo 1-1, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El líquido de reacción se lavó con ácido clorhídrico 0,5 N y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener 2-alil-1-[3-(metilsulfoniloximetil)fenil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona en bruto en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

Se añadieron 20 ml de una solución 2 M de dimetilamina/tetrahidrofurano una solución en tetrahidrofurano (100 ml) de 1,5 g del compuesto anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida y el residuo se separó y se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para obtener 2,5 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,90 (1H, s), 7,53-7,26 (4H, m), 5,73-5,62 (1H, m), 5,11 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,95 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,44 (2H, d, J = 3,7 Hz), 3,49 (2H, s), 2,48 (3H, s), 2,27 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z M+H⁺+356,1.

45 2) Producción de 2-alil-1-[3-(dimetilaminometil)fenil]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

Se añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico/acetato de etilo a 100 mg del compuesto obtenido en el apartado 1 anterior, se agitó a temperatura ambiente y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener clorhidrato de 2-alil-1-[3-(dimetilaminometil)fenil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona.

Se añadieron 70 mg de ácido m-cloroperbenzoico a una solución en N,N-dimetilformamida (2 ml) del compuesto anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El líquido de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener la 2-alil-1-[3-(dimetilaminometil)fenil]-6-(metilsulfinil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona en bruto en forma de un sólido de color blanco.

Se añadieron 50 mg de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina y 0,1 ml de N,N-diisopropiletilamina en ese orden a una solución en dimetilsulfóxido/tolueno (1/10, 10 ml) del compuesto anterior, y se agitó a 120 °C durante 15 horas. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida y el residuo se separó y se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (acetato de etilo) para obtener 11,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,80 (1H, s), 7,48-7,33 (6H, m), 6,87 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,80-5,60 (1H, m), 5,09 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,97 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,38 (1H, d, J = 5,9 Hz), 3,51 (2H, s), 3,18 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,60 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,37 (3H, s), 2,28 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 499.

Ejemplo 27:

5 Producción de 2-alil-6-([3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-1-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 12 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 26-1 a 26-2, para el cual, sin embargo, se usó pirrolidina en lugar de N,N-dimetilamina usada en el Ejemplo 26-1, y se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 26-2.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,80 (1H, s), 7,28-7,48 (6H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,62-5,78 (1H, m), 5,09 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,93 (1H, d, J = 17,5 Hz), 4,37 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,69 (2H, s), 2,90 (4H, t, J = 4,7 Hz), 2,50-2,62 (8H, m), 2,36 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,72-1,90 (4H, m).

15 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 539.

Ejemplo 28:

20 Producción de 3-(2-etil-6-([3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N,N-dimetilbenzamida

1) Producción de 2-etil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

25 Se obtuvieron 5,8 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción 1-2, para el cual, sin embargo, se usó 1-etilhidrazincarboxilato de *tert*-butilo en lugar de 1-alilhidrazinocarboxilato de *tert*-butilo usado en Ejemplo de Producción 1-2.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,10 (1H, s), 4,18 (2H, c, J = 7,1 Hz), 2,67 (3H, s), 1,48 (3H, t, J = 7,1 Hz).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 211.

30 2) Producción de 3-(2-etil-6-([3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N,N-dimetilbenzamida

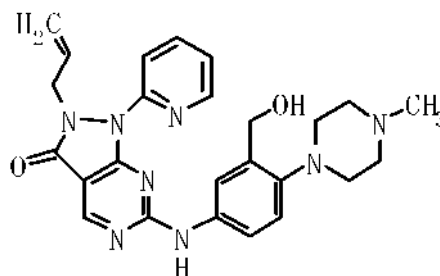
35 Se obtuvieron 24,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 1-1 a 1-4, para el cual, sin embargo, se usó 2-etil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona obtenida anteriormente en lugar de 2-alil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el Ejemplo 1-1, y se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 1-3.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,80 (1H, s), 7,60-7,48 (4H, m), 7,44-7,32 (3H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,87 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,14 (3H, s), 2,98 (3H, s), 2,95-2,91 (4H, m), 2,67-2,54 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,29 (3H, s), 1,07 (3H, t, J = 7,0 Hz). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 515.

40

Ejemplo 29:

45 Producción de 2-alil-6-([3-hidroximetil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-1-piridina-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



1) Producción de 2-alil-6-(metiltio)-1-piridin-2-il-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

50 Se añadieron 2,4 ml de N,N'-dimetiletilendiamina una solución en 1,4-dioxano (50 ml) de 4,44 g de 2-alil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona, 3,80 g de yoduro de cobre (I), 5,33 g de 2-yodopiridina y 3,80 g de carbonato potásico, y se agitó durante una noche a 95 °C. El líquido de reacción se enfrió, se le añadió amoniaco acuoso y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución salina saturada, agua y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida y se cristalizó en acetato de etilo para obtener 5,15 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,94 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,90 (2H, d, J = 3,5 Hz), 7,29-7,25 (1H, m), 5,68 (1H, ddt, J = 17,0, 10,2, 6,3 Hz), 5,05 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,91 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,85 (1H, d, J = 6,3 Hz), 2,58 (3H,

s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 300.

5 2) Producción de 2-alil-6-[[3-hidroxiometil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

10 Se añadieron 796 mg de ácido m-cloroperbenzoico (> 65 %) a una solución en tolueno (20 ml) de 898 mg de 2-alil-6-(metiltio)-1-piridin-2-il-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona y se agitó durante 30 minutos. Se añadieron 1,60 ml de N,N-diisopropiletilamina, 800 mg de [5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol y 10 ml de tetrahidrofurano al líquido de reacción y se agitó durante una noche. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico al líquido de reacción y se extrajo con una solución mixta de cloroformo/isopropanol (80/20). Esto se secó con sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se retiró por evaporación y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/acetato de etilo = 50/50 a 0/100). El cristal resultante se recristalizó en etanol para obtener 941 mg del compuesto del título en forma de un cristal de color blanco.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,84 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,91 (1H, dd, 7,88 (1H, dd, J = 8,8, 7,6 Hz), 7,87 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,64 (1H, s), 7,33 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 8,8, 4,8 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,68 (1H, ddd, J = 17,2, 10,4, 5,6 Hz), 5,50 (1H, s), 5,01 (1H, d, 10,4 Hz), 4,91 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,79 (2H, s), 4,79 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,01 (4H, m), 2,62 (4H, m), 2,37 (3H, s).

20 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 472.

Ejemplo 30:

Producción de 2-alil-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

25 Se obtuvieron 18,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 29-1 a 29-2, para el cual, sin embargo, se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de [5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo 29-2.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,88 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,52 (1H, s), 7,26 (1H, d, J = 8,0, 4,8 Hz), 7,25 (1H, J = 8,4 Hz), 7,01 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,68 (1H, ddd, J = 17,2, 10,0, 6,0 Hz), 5,01 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,91 (1H, J = 17,2 Hz), 4,79 (1H, J = 6,0 Hz), 2,94 (4H, m), 2,61 (4H, m), 2,37 (3H, s), 2,32 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 457.

35 Ejemplo 31:

Producción de 2-alil-6-[[4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-3-metilfenil]amino]-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

40 Se obtuvieron 95 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 29-1 a 29-2, para el cual, sin embargo, se usó 4-[4-(hidroxietil)piperazin-1-il]anilina en lugar de [5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo 29-2.

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,81 (1H, s), 8,49 (1H, dd, J = 5,0, 1,1 Hz), 7,88-7,80 (2H, m), 7,51-7,45 (1H, m), 7,29 (1H, dd, J = 8,5, 2,6 Hz), 7,22-7,19 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,65 (1H, ddt, J = 17,0, 10,2, 6,3 Hz), 4,98 (1H, dd, J = 10,2, 1,4 Hz), 4,88 (1H, dd, J = 17,0, 1,4 Hz), 4,75 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,65 (2H, t, J = 5,5 Hz), 2,93-2,88 (4H, m), 2,71-2,64 (4H, m), 2,61 (2H, t, J = 5,5 Hz), 2,29 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 487.

Ejemplo 32:

50 Producción de 2-alil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 2,28 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 29-1 a 29-2, para el cual, sin embargo, se usó 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de [5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo 29-2.

55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,82 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,87-7,84 (2H, m), 7,46 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,46 (1H, s a), 7,26-7,21 (1H, m), 6,92 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,71 (1H, ddt, J = 17,2, 10,2, 5,9 Hz), 5,02 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,92 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,78 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,23-3,20 (4H, m), 2,63-2,61 (4H, m), 2,38 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 443.

60 Ejemplo 33:

Producción de 2-alil-6-[[3-(hidroximetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-(6-metilpiridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

65 Se obtuvieron 11,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 29-1 a 29-2, para el cual, sin embargo, se usó 2-bromo-6-metilpiridina en lugar de 2-yodopiridina usada en el

Ejemplo 29-1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,84 (1H, s), 7,79 (1H, dd, J = 7,8, 7,4 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,59 (1H, s a), 7,44 (1H, s a), 7,38 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,12 (1H, d, J = 7,2 Hz), 5,96-5,66 (1H, m), 5,02 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,92 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,78 (4H, s a), 3,03 (4H, s a), 2,65 (4H, s a), 2,60 (3H, s), 2,39 (3H, s).

5 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 487.

Ejemplo 34:

10 Producción de 6-(2-alil-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

Se obtuvieron 1,21 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 29-1 a 29-2, para el cual, sin embargo, se usó 6-bromo-N,N-dimetil-2-piridinacarboxamida en lugar de 2-yodopiridina usada en el Ejemplo 29-1, y se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de

15 [5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo 29-2.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 7,8, 7,6 Hz), 7,56 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,47 (2H, s a), 7,31 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,67 (1H, ddt, J = 17,2, 9,6, 6,3 Hz), 5,02 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,94 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,77 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,16 (3H, s), 3,09 (3H, s), 2,96 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,62 (4H, s a), 2,39 (3H, s), 2,33 (3H, s).

20 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 528.

Ejemplo 35:

25 Producción de 2-alil-6-[[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metilfenil]amino]-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 19,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 29-1 a 29-2, para el cual, sin embargo, se usó [4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metilfenil]anilina en lugar de [5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo 29-2.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,83-7,91 (2H, m), 7,21-7,79 (3H, m), 7,00 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,64-5,76 (1H, m), 5,02 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,92 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,79 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,81-3,91 (1H, m), 3,06-3,13 (2H, m), 2,68-2,79 (2H, m), 2,33 (3H, s), 1,99-2,08 (2H, m), 1,70-1,80 (2H, m).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 452.

35 Ejemplo 36:

Producción de 2-alil-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-5-(trifluorometil)piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

40 Se obtuvieron 41,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 29-1 a 29-2, para el cual, sin embargo, se usó 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina en lugar de 2-yodopiridina usada en el Ejemplo 29-1, y se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de [5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo 29-2.

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,85 (1H, s), 8,77-8,75 (1H, m), 8,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 8,8, 1,8 Hz), 7,58-7,40 (2H, m), 7,31-7,25 (1H, m), 7,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,67 (1H, ddt, J = 16,8, 10,2, 6,5 Hz), 5,03 (1H, dd, J = 10,2, 1,3 Hz), 4,95 (1H, dd, J = 16,8, 1,3 Hz), 4,84 (2H, d, J = 6,5 Hz), 3,00-2,94 (4H, m), 2,72-2,53 (4H, m), 2,40 (3H, s), 2,34 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 525.

50 Ejemplo 37:

Producción de 2-alil-6-[[3-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

55 1) Producción de 1-(4-bromo-3-metilfenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol:

Una solución en ácido acético (30 ml) de 9,30 g de 4-bromo-3-metilfenilamina y 6,85 g de 2,5-hexanodiona se agitó a 80 °C durante 5 horas. El líquido de reacción se concentró, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución salina saturada, agua, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Esto se filtró a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo), el disolvente se concentró, se le añadió hexano, y el sólido formado se recogió para obtener 10,90 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,60 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,08 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 5,89 (2H, s), 2,44 (3H, s), 2,02 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 264,266.

65

2) Producción de 4-[4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-2-metilfenil]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

Una solución en tetrahidrofurano (52 ml) de 2,64 g del compuesto obtenido en el apartado 1 anterior se enfrió en un baño de hielo seco/acetona, y a -65 °C o menos, se le añadieron 4,14 ml de una solución 2,66 M de n-butillitio/hexano. Después de esto, se agitó durante 15 minutos, se le añadió una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de 2,0 g de 1-*terc*-butoxicarbonilpiperidin-4-ona a -65 °C o menos. Después de agitar esto durante 10 minutos, se le añadió agua y se calentó hasta temperatura ambiente, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución salina saturada, agua, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por evaporación, el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 3,19 g del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,01 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,88 (2H, s), 4,05 (2H, s a), 3,31 (2H, s a), 2,64 (3H, s), 2,18-1,96 (4H, m), 2,03 (6H, s), 1,48 (9H, s). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 385.

3) Producción de 4-(4-amino-2-metilfenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo:

Se añadieron 4,5 ml de una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina y 10 ml de ácido clorhídrico 4 N a una solución en etanol (26 ml) de 2,64 g del compuesto obtenido en el apartado 2 anterior, y se agitó a 90 °C durante 2 días. El líquido de reacción se concentró, se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Esto se lavó con una solución salina saturada, agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se retiró por evaporación, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/acetato de etilo) para obtener 401 mg del compuesto del título en forma de una sustancia amorfa. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,87 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,51 (1H, s), 6,48 (1H, dd, J = 8,0, 2,4 Hz), 5,49 (1H, s a), 4,00 (2H, s a), 3,59 (4H, t, J = 5,4 Hz), 3,52 (2H, s a), 2,30 (2H, s a), 2,19 (3H, s), 1,50 (9H, s). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 275.

4) Producción de 4-(4-amino-2-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 100 mg de paladio al 10 %-carbono una solución en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (2 ml) de 400 mg del compuesto obtenido en el apartado 3 anterior, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. El sistema de reacción se purgó con nitrógeno, el catalizador se retiró a través de filtración y el filtrado se concentró para obtener 219 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,00 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,68-6,64 (2H, m), 4,24 (2H, s a), 2,79-2,75 (3H, m), 2,28 (3H, s), 1,72-1,54 (4H, m), 1,48 (9H, s). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 277.

5) Producción de 2-alil-6-([3-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino)-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

Con refrigeración con hielo, una solución en tetrahidrofurano (1 ml) de 60 mg del compuesto obtenido en el apartado 4 anterior se añadió a una solución en tetrahidrofurano (2 ml) de 20 mg de hidruro de litio y aluminio. El líquido de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 1 hora y 40 minutos. El líquido de reacción se restauró a temperatura ambiente, y se le añadieron 0,05 ml de solución 4 N de hidróxido sódico y 0,1 ml de agua, y el sólido precipitado se retiró a través de filtración. El disolvente se concentró y se obtuvo 3-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina en bruto.

De la misma manera que en el Ejemplo 29-1 a 29-2, se obtuvieron 32,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, para el cual, sin embargo, se usó el 3-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina en bruto obtenida en la reacción anterior en lugar de [5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo 29-2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,84 (1H, s), 8,56-8,53 (1H, m), 7,91-7,85 (2H, m), 7,43-7,37 (3H, m), 7,22 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,64 (1H, s a), 7,46-7,42 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,68 (1H, ddt, J = 16,4, 10,4, 6,3 Hz), 5,02 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,92 (1H, d, J = 16,4 Hz), 4,79 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,03 (2H, d, J = 11,4 Hz), 2,74-2,62 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,18-2,07 (2H, m), 1,94-1,73 (4H, m). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 456.

Ejemplo 38:

Producción de 2-alil-6-([4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metilfenil]amino)-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

1) Producción de 4-{4-[2-alil-3-oxo-1-piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]amino]-2-metilfenil}-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

Se obtuvieron 72 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 29-1 a 29-2, para el cual, sin embargo, se usó 4-(4-amino-2-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo obtenido en el Ejemplo 37-4 en lugar de [5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo 29-2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,85 (1H, s), 8,54 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 7,90-7,85 (2H, m), 7,46 (2H, s a), 7,37 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 16,4, 10,4, 6,3 Hz), 5,02 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,92 (1H, d, J =

16,4 Hz), 4,79 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,34-4,22 (2H, m), 2,89-2,78 (3H, m), 2,37 (3H, s), 1,80-1,54 (4H, m), 1,50 (9H, s). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 542.

2) Producción de

5 2-alil-6-[(3-metil-4-piperidin-4-ilfenil)amino]-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

Se añadió 1 ml de ácido trifluoroacético al compuesto obtenido en el apartado 1 anterior, se agitó, y se le añadió una solución acuosa de carbonato potásico, y se extrajo con un disolvente mixto de cloroformo e isopropanol. Esto se secó con sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener 34 mg del

10 compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,87 (1H, s), 8,57-8,56 (1H, m), 8,08-8,04 (1H, m), 7,95 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,64 (1H, s a), 7,46-7,42 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,76 (1H, ddt, J = 18,6, 10,2, 6,1 Hz), 5,08 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,97 (1H, d, J = 18,6 Hz), 4,75 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,49-3,45 (2H, m), 3,17-3,10 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,01-1,85 (4H, m).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺442.

15 3) Producción de 2-alil-6-([4-[1-(2-hidroxiethyl)piperidin-4-il]-3-metilfenil]amino)-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

20 Una solución mixta en metanol (1 ml) de cianoborohidruro sódico 0,3 M y cloruro de cinc 0,15 M se añadió a una solución en tetrahidrofurano (1 ml) de 34 mg del compuesto obtenido en el apartado 2) anterior y 20 mg de dímero de glicolaldehído. Este se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, se le añadió hidrogenocarbonato sódico saturado y se extrajo con acetato de etilo. Este se lavó con una solución salina saturada, agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se retiró por evaporación y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (cloroformo-metanol) para obtener el compuesto del título (20,2 mg) en forma de un sólido de

25 color blanco.
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,85 (1H, s), 8,54 (1H, dt, J = 4,9, 1,5 Hz), 7,90-7,87 (2H, m), 7,44 (2H, s a), 7,38 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,74-5,64 (1H, m), 5,02 (1H, dd, J = 10,2, 1,5 Hz), 4,92 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,79 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,67 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,09 (2H, d, J = 11,2 Hz), 2,78-2,68 (1H, m), 2,62 (2H, dd, J = 5,4, 4,9 Hz), 2,36 (3H, s), 2,30-2,20 (2H, m), 1,84-1,75 (4H, m).
30 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺486.

Ejemplo 39:

35 Producción de 2-alil-6-([4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-3-metilfenil]amino)-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 33,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 29-1 a 29-2, para el cual, sin embargo, se usó 4-(4-ciclopropil-1-piperazinil)-3-metilfenilamina en lugar de [5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo 29-2.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,82-7,93 (2H, m), 6,98-7,62 (4H, m), 5,64-5,75 (1H, m), 5,01 (1H, s, J = 9,9 Hz), 4,92 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,78 (2H, d, J = 5,8 Hz), 2,90 (4H, s a), 2,80 (4H, s a), 2,34 (3H, s), 1,72 (1H, s a), 0,50 (4H, s a).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 483.

45 Ejemplo 40:

Producción de 2-alil-6-([4-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-3-metilfenil]amino)-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

50 Se obtuvieron 36,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 29-1 a 29-2, para el cual, sin embargo, se usó 4-(4-ciclobutil-1-piperazinil)-3-metilfenilamina en lugar de [5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo 29-2.

55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,82-7,94 (2H, m), 7,01-7,62 (4H, m), 5,63-5,76 (1H, m), 5,01 (1H, d, J = 10,1 Hz), 4,92 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,78 (2H, d, J = 5,9 Hz), 2,95 (4H, s a), 2,56 (4H, s a), 2,80-2,89 (1H, m), 2,32 (3H, s), 1,68-2,13 (6H, m). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 497.

Ejemplo 41:

60 Producción de 2-alil-6-([4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-metilfenil]amino)-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 19 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 29-1 a 29-2, para el cual, sin embargo, se usó 4-(4-etil-1-piperazinil)-3-metilfenilamina en lugar de [5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo 29-2.

65 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,83-7,92 (2H, m), 7,01-7,70 (4H, m), 5,63-5,76 (1H, m), 5,01 (1H, d, J = 10,1 Hz), 4,91 (1H, d, J = 16,9 Hz), 4,78 (2H, d, J = 6,8 Hz), 2,96 (4H, s a), 2,63 (4H, s a), 2,52 (2H,

c, J = 7,5 Hz), 2,33 (3H, s), 1,15 (3H, t, J = 4,5 Hz).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 471.

Ejemplo 42:

5

Producción de 2-alil-6-[[4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-3-metilfenil]amino]-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 17,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 29-1 a 29-2, para el cual, sin embargo, se usó 4-(4-isopropil-1-piperazinil)-3-metilaniolina en lugar de [5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo 29-2.

10

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,82-7,91 (2H, m), 7,01-7,57 (4H, m), 5,64-5,73 (1H, m), 5,02 (1H, d, J = 10,5 Hz), 4,91 (1H, d, J = 17,5 Hz), 4,78 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,97 (4H, s a), 2,73 (5H, m), 2,33 (3H, s), 1,13 (6H, d, J = 5,2 Hz).

15

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 485.

Ejemplo 43:

20

Producción de 2-alil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]amino]-1-(6-metilpiridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 15,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 29-1 a 29-2, para el cual, sin embargo, se usó 2-bromo-6-metilpiridina en lugar de 2-yodopiridina usada en el Ejemplo 29-1, y se usó 4-(4-metil-1-piperazinil)anilina en lugar de [5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo 29-2.

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,85 (1H, s), 7,76 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,48 (1H, s a), 7,12 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,73 (1H, ddt, J = 17,0, 10,2, 6,7 Hz), 5,05 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,93 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,80 (2H, d, J = 6,7 Hz), 3,24 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,66-2,62 (4H, m), 2,62 (3H, s), 2,42 (3H, s). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 457.

30

Ejemplo 44:

Producción de 2-alil-6-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

35

Se obtuvieron 10,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 29-1 a 29-2, para el cual, sin embargo, se usó 4-(1-metil-4-piperidinil)anilina en lugar de [5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo 29-2.

40

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,85 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,87-7,83 (2H, m), 7,52 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,52 (1H, s a), 7,21 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,0, 10,4, 6,5 Hz), 5,02 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,92 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,79 (2H, d, J = 6,5 Hz), 3,00 (2H, d, J = 11,0 Hz), 2,50-2,44 (1H, m), 2,35 (1H, s), 2,11-2,04 (2H, m), 1,86-1,80 (4H, m). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 442.

Ejemplo 45:

45

Producción de 2-alil-6-[[4-(1-etilpiperidin-4-il)fenil]amino]-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 14,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 29-1 a 29-2, para el cual, sin embargo, se usó 4-(1-etil-4-piperidinil)anilina en lugar de [5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo 29-2.

50

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,86 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,87-7,83 (2H, m), 7,52 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,50 (1H, s a), 7,22 (2H, d, J = 8,4 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,0, 10,2, 6,3 Hz), 5,02 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,92 (1H, dd, J = 17,0, 1,2 Hz), 4,79 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,11 (2H, d, J = 11,4 Hz), 2,49-2,47 (3H, m), 2,05-1,95 (2H, m), 1,90-1,80 (4H, m), 1,15 (3H, t, J = 7,2 Hz).

55

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 456.

Ejemplo 46:

60

Producción de 2-alil-6-[[4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]fenil]amino]-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 16 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 29-1 a 29-2, para el cual, sin embargo, se usó 2-[4-(4-aminofenil)-1-piperidinil]etanol en lugar de [5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo 29-2.

65

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,86 (1H, s), 8,54 (1H, t, J = 4,7 Hz), 7,89-7,87 (2H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,47 (1H, s a), 7,21 (2H, d, J = 7,6 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,0, 10,0, 6,5 Hz), 5,02 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,92 (1H, dd, J = 17,0, 1,3 Hz), 4,79 (2H, d, J = 6,5 Hz), 3,67 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,08 (2H, d, J = 12,1 Hz), 2,62 (2H, t, J = 5,5 Hz), 2,57-2,51

(1H, m), 2,23 (2H, t, J = 10,9 Hz), 1,89-1,78 (2H, m).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 472.

Ejemplo 47:

5

Producción de 2-alil-6-({3-metil-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]fenil}amino)-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazo-
lo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 11 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el
Ejemplo 29-1 a 29-2, para el cual, sin embargo, se usó 2-metil-N¹-(1-metil-4-piperidinil)-1,4-bencenodiamina en lugar
de [5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo 29-2.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,78 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 7,2, 7,2 Hz), 7,92 (1H, d, J =
7,2 Hz), 7,43 (1H, s, J = 2,0 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 4,8, 3,2 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 6,6 (1H, d, J = 8,4 Hz),
5,74 (1H, ddd, J = 18,4, 14,8, 10,0 Hz), 5,07 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,95 (1H, d, J = 18,4 Hz), 4,73 (2H, J = 14,8 Hz), 4,37
(2H, d, J = 4,7 Hz), 3,36-3,24 (1H, m), 2,89-2,75 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,23-2,12 (2H, m), 2,10-2,02 (5H, m), 1,60-1,45
(2H, m).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 471.

Ejemplo 48:

20

Producción de 2-alil-6-{{4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-(hidroximetil)fenil}amino}-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pira-
zolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 57 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el
Ejemplo 29-1 a 29-2, para el cual, sin embargo, se usó [5-amino-2-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]metanol en lugar de
[5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo 29-2.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,85 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,93-7,83 (2H, m), 7,60 (1H, s a), 7,52 (1H, s a),
7,35 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,26-7,20 (1H, m), 5,68 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,4 Hz), 5,02 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,91
(1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,82-4,77 (5H, m), 3,04 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,67 (4H, s a), 2,52 (2H, d, J = 6,8 Hz), 1,15 (3H,
t, J = 7,1 Hz). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 487.

Ejemplo 49:

35

Producción de 2-alil-1-(6-aminopiridin-2-il)-6-{{3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-1,2-dihidro-3H-
pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

1) Producción de {6-[2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-2-piridinil}imidodicarboxilato
de di-*terc*-butilo:

Se obtuvieron 2,00 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el
Ejemplo 29-1, para el cual, sin embargo, se usó (6-bromopiridin-2-il)imidodicarboxilato de di-*terc*-butilo en lugar de
2-yodopiridina usada en el Ejemplo 29-1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,92 (1H, s), 7,92 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,35 (1H, d, J = 7,8 Hz),
5,63 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,03 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 5,00 (1H, dd, J = 17,1, 1,2 Hz), 4,82 (2H, d, J =
6,3 Hz), 2,58 (3H, s), 1,51 (18H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 515.

2) Producción de 2-alil-1-(6-aminopiridin-2-il)-6-{{3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-1,2-dihidro-3H-
pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

50

Se añadieron 53 mg de ácido m-cloroperbenzoico (> 65 %) a una solución en tolueno (2 ml) de 103 mg de
{6-[2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-2-piridinil}imidodicarboxilato de di-*terc*-butilo, y
se agitó durante 30 minutos. Se añadieron 0,105 ml de N,N-diisopropiletilamina 49 mg de
3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina al líquido de reacción, y se agitó durante una noche. Se añadió una solución
acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico al líquido de reacción, se añadió le acetato de etilo para extracción, el
extracto resultante se lavó con una solución salina saturada, agua, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El
disolvente se retiró por evaporación y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice
básico (hexano/acetato de etilo = 1/1 a 0/1). Después de concentrarse, se obtuvieron 93,2 mg de un sólido de color
blanco.

60

Se añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético al compuesto obtenido, se agitó y se le añadió hidrogenocarbonato sódico
saturado, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución salina, agua y se secó con sulfato de magnesio
anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener 51,8 mg del compuesto del título en
forma de un sólido de color blanco.

65

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,81 (1H, s), 7,60 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,52 (1H, s), 7,34 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,00 (1H,
d, J = 8,3 Hz), 6,43 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,71 (1H, ddt, J = 16,8, 10,2, 5,9 Hz), 5,06 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 5,00 (1H,

dd, J = 16,8, 1,2 Hz), 4,71 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,58 (2H, s), 2,95 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,66 (4H, s), 2,42 (3H, s), 2,31 (3H, s). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 412.

Ejemplo 50:

5

Producción de 2-alil-1-(6-aminopiridin-2-il)-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 966 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 49-1 a 49-2, para el cual, sin embargo, se usó 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 49-2.

10

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,80 (1H, s), 7,59 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,39 (1H, s a), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,42 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,71 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 5,9 Hz), 5,06 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 5,00 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,70 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,57 (2H, s), 3,20 (4H, t, J = 5,1 Hz), 2,61 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,38 (3H, s).

15

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 458.

Ejemplo 51:

20

Producción de 2-alil-1-{6-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il}-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

1) Producción de 2-alil-1-[6-(hidroximetil)-2-piridinil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-3-ona:

25

Se obtuvieron 3,40 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 29-1, para el cual, sin embargo, se usó (6-bromopiridin-2-il)metanol en lugar de 2-yodopiridina usada en el Ejemplo 29-1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,94 (1H, s), 7,91 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 8,0, 0,7 Hz), 7,27 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,76-5,66 (1H, m), 5,07 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,95 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,84-4,77 (4H, m), 2,58 (3H, s).

30

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 330.

2) Producción de clorhidrato de 2-alil-1-{6-[(dimetilamino)metil]-2-piridinil}-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

35

Se añadieron 1,16 ml de trietilamina y 0,451 ml de cloruro de metanosulfonilo a una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de 1,37 g del compuesto obtenido en el apartado 1 anterior, y se agitó durante 30 minutos, y después se añadieron 6 ml de una solución 2,0 M de dimetilamina/tetrahidrofurano al líquido de reacción y se agitó durante 8 horas. Se añadió agua al líquido de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Este se lavó con una solución salina saturada, agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se añadieron 10 ml de acetato de etilo y 1,5 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico-dioxano al residuo resultante, después el disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó con metanol/éter dietílico para obtener 1,50 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

40

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,17 (1H, s), 7,36 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,76 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,92 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,0 Hz), 4,26 (1H, dd, J = 10,2, 1,5 Hz), 4,14 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,00 (2H, dt, J = 6,0, 1,3 Hz), 3,75 (2H, s), 2,14 (6H, s), 1,78(3H, s).

45

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 357.

3) Producción de 2-alil-1-{6-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il}-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

50

Se añadieron 65 mg de ácido m-cloroperbenzoico se añadió una solución en N,N-dimetilformamida (2 ml) de 100 mg del compuesto obtenido en el apartado 2 anterior, y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El líquido de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener 2-alil-1-{6-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il}-6-(metil-sulfinil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona en bruto en forma de un sólido de color blanco.

55

Se añadieron 40 mg de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina y 0,1 ml de N,N-diisopropiletilamina en ese orden a una solución en dimetilsulfóxido/tolueno (1/10, 10 ml) de 40 mg del compuesto anterior, y se agitó a 120 °C durante 15 horas. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, se le añadió agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida y el residuo se separó y se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (acetato de etilo) para obtener 8,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

60

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,82 (1H, s), 7,82 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,39 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,92 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,74-5,63 (1H, m), 5,00 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,89 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,80 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,64 (2H, s), 3,22 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,64 (4H, d, J = 4,4 Hz), 2,39 (3H, s), 2,34

65

(6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 500.

Ejemplo 52:

5

Producción de 2-alil-1-[6-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il]-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 682 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 51-1 a 51-2, para el cual, sin embargo, se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 51.

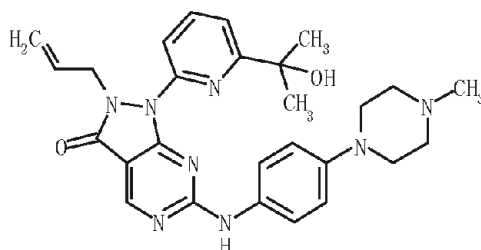
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,83 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,77 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,50 (1H, s), 7,39 (1H, s a), 7,38 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,68 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,00 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,89 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,81 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,62 (2H, s), 2,95 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,61 (4H, s), 2,39 (3H, s), 2,33 (6H, s), 2,32 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 524.

Ejemplo 53:

20

Producción de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



25 1) Producción de 2-(6-bromo-2-piridinil)-2-propanol:

En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 30 ml de yoduro de metilmagnesio 3 M/éter dietílico a 300 ml de una solución en éter dietílico de 8,72 g de 6-bromopiridina-2-carboxilato de metilo. Se añadieron agua y ácido clorhídrico 2 N al líquido de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Este se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución salina saturada, agua y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener 8,51 g de 2-(6-bromo-2-piridinil)-2-propanol en bruto en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,56 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 1,55(6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 216, 218.

2) Producción de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

Se obtuvieron 12,89 g del compuesto del título de la misma manera que en el Ejemplo 29-1, para el cual, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en la reacción anterior en lugar de 2-yodopiridina usada en el Ejemplo 29-1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,95 (1H, s), 7,91 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,76 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 5,70 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,06 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,93 (1H, dd, J = 17,1, 1,2 Hz), 4,81 (2H, d, J = 6,3 Hz), 2,59 (4H, s), 1,59 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ :358.

3) Producción de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

Se añadieron 817 mg de ácido m-cloroperbenzoico (> 65 %) se añadió a una solución en tolueno (20 ml) de 1,10 g del producto anterior, y se agitó durante 20 minutos. Se añadieron 1,61 ml de N,N-diisopropiletilamina y 706 mg de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina al líquido de reacción y se agitó durante una noche. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico al líquido de reacción, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución salina saturada, agua y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/acetato de etilo = 1/1 a 0/1, acetato de etilo/etanol = 98/2). Después de concentrarse, este se recrystalizó en acetato de etilo para obtener 1,20 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,86 (1H, dd, J = 8,0, 7,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,49 (1H, s a), 7,48

(2H, d, J = 9,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,0 Hz), 5,70 (1H, ddt, J = 17,2, 10,0, 6,5 Hz), 5,04 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,94 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,74 (2H, d, J = 6,5 Hz), 3,26 (4H, t, J = 4,8 Hz), 2,73 (4H, s a), 2,44 (3H, s), 1,59 (6H, s). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 501.

4) Producción de monohidrato de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

A una solución agitada de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (2,17 g, 92,2 % en peso, ensayo de 2,00 g, 5,60 mmol) en tolueno (30 ml) se le añadió ácido m-cloroperbenzoico (1,66 g) por debajo de 30 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después se añadieron N,N-diisopropiletilamina (2,92 ml) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (1,19 g) por debajo de 30 °C y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante más de 2 horas. Después se añadieron tolueno (30 ml) e isopropanol (50 ml) y se lavó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (20 ml) y una solución acuosa al 15 % cloruro sódico (10 ml). La capa acuosa se extrajo con tolueno (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a 40 ml y se añadió isopropanol (40 ml). La mezcla se concentró a 40 ml y se maduró a temperatura ambiente durante una noche. El cristal se recogió por filtración, se lavó con isopropanol (20 ml) y se secó al vacío a temperatura ambiente durante una noche para obtener el solvato de isopropanol (2,99 g, 75,6 % en peso) en forma de un cristal de color amarillento pálido con un rendimiento del 81 %.

El solvato de isopropanol anterior (10,20 g, 78,4 % en peso, ensayo de 8,00 g, 15,98 mol) se disolvió en una mezcla de etanol (120 ml) y agua (60 ml) a 50 °C, y se añadió etanol-agua (2:1) (60 ml). A la solución resultante se le añadió agua (160 ml) mientras se mantenía la temperatura por encima de 45 °C y se añadió la semilla (80 mg) a 50 °C. Después de madurar a la misma temperatura durante 1 hora, se añadió agua (160 ml) durante 1 hora a 50 °C. Después, la suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se maduró durante una noche. Después de madurar por debajo de 5 °C durante 1 hora, el cristal se recogió por filtración, se lavó con etanol-agua (1:2,5) (80 ml) y se secó al vacío a temperatura ambiente durante una noche para obtener monohidrato de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (7,97 g, 95,6 % en peso) en forma de un cristal de color amarillento pálido con un rendimiento del 95 %. Punto de fusión: 124 - 126 °C

30 Ejemplo 54:

Producción de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

35 Se obtuvieron 56,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 53-1 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,18 (1H, s a), 8,82 (1H, s), 8,02 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,67 (1H, s a), 7,62 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,40 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,66 (1H, ddt, J = 17,2, 10,4, 6,1 Hz), 5,33 (1H, s), 4,99 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,81 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,68 (2H, d, J = 6,1 Hz), 2,82 (4H, s a), 2,50 (4H, s a), 2,25 (6H, s), 1,46 (6H, s). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 525.

Ejemplo 55:

45 Producción de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[3-(hidroximetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

50 Se obtuvieron 48 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 53-1 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó [5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol se usó en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,86 (1H, s), 7,92 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,76 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,60 (1H, s), 7,37 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,70 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,04 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,93 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,79 (2H, s), 4,75 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,03 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,65 (4H, s), 2,40 (3H, s), 1,59 (6H, s). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 531.

Ejemplo 56:

60 Producción de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 60,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 53-1 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó 4-(1-metil-4-piperidinil)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

65 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,86 (1H, s), 7,87 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,52 (1H, s a), 7,36 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,70 (1H, ddt, J = 16,8, 10,3, 6,3 Hz), 5,05 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,94 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,75 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,94 (1H, s a), 3,01 (1H, d, J = 11,5 Hz), 2,49-2,47 (1H, m),

2,35 (3H, s), 2,08-2,04 (2H, m), 1,86-1,80 (2H, m), 1,70-1,60 (2H, m), 1,59 (6H, s).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 500.

Ejemplo 57:

5

Producción de 2-alil-6-[[4-(4-*terc*-butilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 43 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-1 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó 4-(4-*terc*-butil-1-piperazinil)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

10

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,85 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,76 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,3 Hz), 5,76-5,65 (1H, m), 5,04 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,94 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,74 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,21 (4H, s a), 2,78 (4H, s a), 1,58 (9H, s).

15

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 543.

Ejemplo 58:

20

Producción de 2-alil-6-[[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 50,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-1 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó 4-(4-etil-1-piperazinil)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,85 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,76 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,76-5,64 (1H, m), 5,04 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,94 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,75 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,00 (1H, s a), 3,23 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,65 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,51 (2H, c, J = 7,3 Hz), 1,59 (6H, s), 1,16 (3H, t, J = 7,3 Hz).

30

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 515.

Ejemplo 59:

35

Producción de 2-alil-6-[[4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 32,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-1 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó 4-(4-isopropil-1-piperazinil)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

40

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,85 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,33 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,3 Hz), 5,76-5,64 (1H, m), 5,04 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,93 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,74 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,97 (1H, s), 3,25-3,15 (4H, m), 2,82-2,70 (4H, m), 1,76-1,65 (1H, m), 1,58 (6H, s), 1,13 (6H, d, J = 6,0 Hz).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 529.

45

Ejemplo 60:

Producción de 2-alil-6-[[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

50

Se obtuvieron 76,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-1 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

55

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,85 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,3 Hz), 5,76-5,64 (1H, m), 5,04 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,94 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,74 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,98 (1H, s), 3,20-3,15 (4H, m), 2,85-2,79 (4H, m), 1,76-1,65 (1H, m), 1,58 (6H, s), 0,54-0,44 (4H, m). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 527.

Ejemplo 61:

60

Producción de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 46,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-1 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó 4-[4-(2-metoxietil)-1-piperazinil]anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

65

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,85 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9,3 Hz), 5,75-5,65 (1H, m), 5,04 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,94 (1H, d, J = 17,1 Hz),

4,74 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,99-3,96 (1H, m), 3,58 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,39 (3H, s), 3,25-3,21 (4H, m), 2,73-2,63 (6H, m), 1,59 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 545.

5 Ejemplo 62:

Producción de 2-alil-6-((4-[4-(2-etoxietil)-1-piperazinil]fenil)amino)-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-ona

10 Se obtuvieron 48,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-1 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó 4-[4-(2-etoxietil)-1-piperazinil]anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,82 (1H, s), 7,85 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,76-5,64 (1H, m), 5,04 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,93 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,74 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,02-3,96 (1H, m), 3,62 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,53 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,25-3,18 (4H, m), 2,75-2,63 (6H, m), 1,58 (6H, s), 1,22 (3H, t, J = 7,0 Hz).

15 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 559

Ejemplo 63:

20

Producción de 6-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-ona

25 Se obtuvieron 66,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-1 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó 4-(4-acetil-1-piperazinil)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,84 (1H, s), 7,87 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,76-5,65 (1H, m), 5,04 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,94 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,74 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,03-3,95 (1H, m), 3,80 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,65 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,17 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,14 (2H, t, J = 5,1 Hz), 2,16 (3H, s), 1,59 (6H, s).

30 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 529.

Ejemplo 64:

35

Producción de 2-alil-6-((4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]fenil)amino)-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-ona

40 Se obtuvieron 40 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-1 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó 2-[4-(4-aminofenil)-1-piperazinil]etanol en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,86 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,76-5,65 (1H, m), 5,04 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,94 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,74 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,03-3,95 (1H, m), 3,69 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,22 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,73 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,65 (2H, t, J = 5,4 Hz), 1,59 (6H, s).

45 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 531.

Ejemplo 65:

50

Producción de 2-alil-6-((4-[(dietilamino)metil]fenil)amino)-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-ona

55 Se obtuvieron 46 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 53-1 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó 4-[(dietilamino)metil]anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,87 (1,0H, s), 7,89 (1,0H, d, J = 7,8 Hz), 7,78 (1,0H, d, J = 7,8 Hz), 7,55 (2,0H, d, J = 8,3 Hz), 7,36 (2,0H, d, J = 7,8 Hz), 7,33 (1,0H, s a), 5,71 (1,0H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,05 (1,0H, d, J = 10,2 Hz), 4,94 (1,0H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,76 (2,4H, d, J = 6,3 Hz), 3,93 (1,0H, s a), 3,57 (2,0H, s a), 2,54 (4,0H, s a), 1,59 (6,0H, s), 1,07 (5,9H, t, J = 5,9 Hz).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 488.

60

Ejemplo 66:

65

Producción de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-1,2-dihidro-3H-pirazol[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 17,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el

Ejemplo 53-1 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó 1-metil-1H-pirazol-3-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,93 (s, 1H), 7,91 (ddd, 1H, J = 7,6, 8,2, 1,0 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,27-7,29 (m, 1H), 6,67-6,70 (m, 1H), 5,71 (ddt, 1H, J = 17,0, 10,2, 6,3 Hz), 5,04 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,93 (d, 1H, J = 17,0 Hz), 4,73 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,94 (s a, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,59 (s, 6H).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 407.

Ejemplo 67:

10 Producción de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[5-metil-6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 17,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-1 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó 5-metil-6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinamina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,86 (s, 1H), 8,24-8,27 (m, 1H), 7,88 (dd, 2H, J = 7,6, 8,0 Hz), 7,83-7,85 (m, 2H), 7,73 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,70 (ddt, 1H, J = 17,0, 10,0, 6,1 Hz), 5,04 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 4,93 (d, 1H, J = 17,0 Hz), 4,75 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 3,88 (s a, 1H), 3,17-3,33 (m, 4H), 2,60-2,83 (m, 2H), 2,39-2,51 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,59 (s, 9H).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 516.

Ejemplo 68:

25 Producción de 2-alil-6-anilino-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 7,0 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 53-1 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,87 (1H, s), 7,8 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,39-7,34 (2H, m), 7,13 (1H, dd, J = 7,2, 7,2 Hz), 5,70 (1H, ddd, J = 17,2, 10,4, 6,4 Hz), 4,03 (1H, s), 1,56 (6H, s). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 403.

Ejemplo 69:

35 Producción de 2-alil-1-[6-(1-hidroxiciclobutil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

1) Producción de 1-(6-bromo-2-pirimidinil)ciclobutanol:

40 En una atmósfera de nitrógeno a -10 °C, se añadieron gota a gota 10,8 ml de una solución 2,66 M de n-butillitio/hexano a 16 ml de una solución 0,9 M de cloruro de n-butilmagnesio/tetrahidrofurano y se añadió gota a gota a la misma una solución en tolueno (60 ml) de 9,48 g de 2,6-dibromopiridina a 0 °C o menos. El líquido de reacción se agitó durante 1,5 horas, después se enfrió en un baño de hielo seco/acetona, y se añadieron 5,0 g de ciclobutanona al mismo a -50 °C o menos. Después de agitar durante 10 minutos, se añadieron agua y ácido clorhídrico 2 N al líquido de reacción y la capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución salina saturada, agua, y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrarse a presión reducida, el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 20/1 a 4/1) para obtener 5,30 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,60 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 2,53-2,48 (4H, m), 2,12-2,01 (1H, m), 1,91-1,82 (1H, m).

50 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 228, 230.

2) Producción de 2-alil-1-[6-(1-hidroxiciclobutil)-2-piridinil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-3-ona:

55 Se obtuvieron 1,44 g del compuesto del título de la misma manera que en el Ejemplo 53-2, para el cual, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en la reacción anterior en lugar de 2-(6-bromo-2-piridinil)-2-propanol usado en el Ejemplo 53-2.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,94 (1H, s), 7,95 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,77 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,54 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,70 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,07 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,94 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,80 (2H, d, J = 6,3 Hz), 2,58 (3H, s), 2,56-2,50 (4H, m), 2,15-2,03 (1H, m), 1,97-1,84 (1H, m).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 370.

3) Producción de 2-alil-1-[6-(1-hidroxiciclobutil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

65 Se obtuvieron 80,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el

Ejemplo 53-3, para el cual, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en la reacción anterior en lugar de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el Ejemplo 53-3.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,90 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,77 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,48 (2H, dd, J = 12,2, 8,3 Hz), 7,48 (1H, s a), 6,93 (2H, d, J = 9,3 Hz), 5,70 (1H, tdd, J = 5,9, 17,1, 10,0 Hz), 5,04 (1H, dd, J = 10,0, 1,2 Hz), 4,94 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,73 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,20 (1H, s), 3,24 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,65 (4H, s a), 2,53 (4H, t, J = 8,0 Hz), 2,41 (3H, s), 2,14-2,06 (1H, m), 1,96-1,84 (1H, m).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 513.

10 Ejemplo 70:

Producción de 2-alil-6-[[4-(4-ciclopropil-1-piperazinil)fenil]amino]-1-[6-(1-hidroxociclobutil)-2-piridinil]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

- 15 Se obtuvieron 65,9 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 69-1 a 69-3, para el cual, sin embargo, se usó 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 69-3.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,90 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,76 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,47 (4H, dd, J = 15,6, 8,3 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,70 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,04 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,94 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,73 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,18 (1H, s), 3,18 (4H, s), 2,82 (4H, s), 2,53 (4H, t, J = 7,8 Hz), 2,15-2,04 (1H, m), 1,96-1,86 (1H, m), 1,59 (4H, s).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 539.

Ejemplo 71:

- 25 Producción de 2-{4-[4-({2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]amino)fenil]piperidin-1-il]-N,N-dimetilacetamida

- 30 Se obtuvieron 12 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-1 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó 2-[4-(4-aminofenil)piperidin-1-il]-N,N-dimetilacetamida en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,85 (1H, s), 7,88 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,2, 10,0, 6,0 Hz), 5,04 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,93 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,73 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,11 (3H, s), 3,04-3,08 (1H, m), 2,97 (3H, s), 2,20-2,27 (1H, m), 1,80-1,86 (7H, m), 1,59 (6H, s).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 571.

Ejemplo 72:

- 40 Producción de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

- 45 Se obtuvieron 39 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 53-1 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó 6-(4-metilpiperazin-1-il)piridina-3-amina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

- 50 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,83 (1H, s), 8,31 (1H, a), 7,85 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 8,0, 2,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,67 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,71 (1H, ddt, J = 17,2, 10,0, 6,0 Hz), 5,04 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,93 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,73 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,56 (4H, t, J = 4,8 Hz), 2,54 (4H, t, J = 4,8 Hz), 2,36 (3H, s), 1,59 (6H, s).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 502.

Ejemplo 73:

- 55 Producción de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

- Se obtuvieron 48 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-1 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó 4-(4-metil-perhidro-1H-1,4-diazepin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

- 60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,81 (1H, s), 7,83 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,37 (2H, s a), 7,34 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,67 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,2, 10,0, 6,0 Hz), 5,04 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,93 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,74 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,59 (2H, a), 3,51 (2H, a), 2,72 (2H, a), 2,58 (2H, a), 2,39 (3H, s), 2,04 (2H, a), 1,59 (6H, s).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 515.

- 65 Ejemplo 74:

Producción de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[(4-(4-propionilpiperazin-1-il)fenil)amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 50 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-1 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó 4-(4-propionilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,84 (1H, s), 7,86 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,2, 10,0, 6,0 Hz), 5,04 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,93 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,74 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,80 (2H, a), 3,65 (2H, a), 3,15 (4H, a), 2,41 (2H, c, J = 7,6 Hz), 1,59 (6H, s), 1,19 (3H, t, J = 7,6 Hz).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 543.

Ejemplo 75:

Producción de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[(4-[4-((2RS)-3-fluoro-2-hidroxiopropil)piperazin-1-il]fenil)amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 41 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-1 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó (±)-1-[4-(4-aminofenil)piperazin-1-il]-3-fluoropropan-2-ol en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,86 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,2, 10,0, 6,0 Hz), 5,04 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,93 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,74 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,33-4,59 (2H, m), 3,99 (1H, a), 3,22 (4H, a), 2,89 (2H, a), 2,65-2,84 (3H, m), 2,49-2,53 (1H, m), 1,59 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 563.

Ejemplo 76:

Producción de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[(4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il]fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 49 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-1 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó 1-[4-(4-aminofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropan-2-ol en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,86 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,2, 10,0, 6,0 Hz), 5,04 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,93 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,74 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,19 (4H, a), 2,83 (4H, a), 2,41 (2H, s), 1,59 (6H, s), 1,21 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 559.

Ejemplo 77:

Producción de 4-[4-[(2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]amino)fenil]-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida

Se obtuvieron 33 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-1 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó 4-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,86 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,2, 10,0, 6,0 Hz), 5,04 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,93 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,74 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,41 (4H, a), 3,17 (4H, a), 2,88 (6H, s), 1,59 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 558.

Ejemplo 78:

Producción de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[(4-piperazin-1-il]fenil)amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 81 mg de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[(4-[4-(trifluoroacetil)piperazin-1-il]fenil)amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-1 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó *tert*-butil-4-[(4-trifluoroacetil)piperazin-1-il]anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

Se añadieron 1,0 ml de una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico a 3,0 ml de metanol que contenía 81 mg del compuesto obtenido en el apartado anterior, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, se le añadió agua y se extrajo con un disolvente mixto de tetrahidrofurano/acetato de

etilo. Este se lavó con una solución salina saturada, agua y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se concentró a presión reducida, se obtuvieron 32,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,85 (1H, s), 7,88 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 7,3 Hz), 6,94 (2H, d, J = 9,3 Hz), 5,71 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 5,9 Hz), 5,05 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,94 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,74 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,93 (1H, s a), 3,39-3,30 (6H, m), 3,21 (1H, s a), 1,59 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 489.

Ejemplo 79:

10 Producción de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metil)piridin-2-il]-6-[[4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 12,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 53-1 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó 4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,87 (1H, s), 7,90 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,76 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (1H, s a), 7,38 (2H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 6,05 (1H, s a), 5,71 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 5,9 Hz), 5,05 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,94 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,75 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,94 (1H, s), 3,26 (2H, s a), 2,81 (2H, s a), 2,67 (2H, s a), 2,51 (3H, s), 1,59 (6H, s).

20 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 498.

Ejemplo 80:

25 Producción de (±)-2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-[(2RS)-2-hidroxiopropil]piperazin-1-il]fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 21 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-1 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó 1-[4-(4-aminofenil)piperazin-1-il]propan-2-ol en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,86 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,70 (1H, ddt, J = 17,2, 10,0, 6,0 Hz), 5,04 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,93 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,74 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,93 (1H, a), 3,21 (4H, a), 2,87 (2H, s a), 2,62 (2H, s a), 2,36-2,42 (2H, m), 1,59 (6H, s), 1,18 (3H, d, J = 6,0 Hz).

35 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 545.

Ejemplo 81:

40 Producción de 2-alil-1-[6-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

1) Producción de 1-(6-bromopiridin-2-il)-2-metilpropan-2-ol:

45 En una atmósfera de nitrógeno, se enfriaron 400 ml de tetrahidrofurano que contenía 31 ml de diisopropilamina en un baño de hielo seco/acetona, y se le añadieron 82,7 ml de una solución 2,66 M de n-butillitio/hexano, y se le añadieron gota a gota 50 ml de tetrahidrofurano que contenía 34,4 g de 6-bromopicolina a -70 °C o menos. Después de la adición, se le añadieron 29,4 ml de acetona -60 °C o menos. Después de agitar durante 35 minutos, se añadió agua al líquido de reacción, y el disolvente orgánico se concentró a presión reducida. Esto se extrajo con éter dietílico, se lavó con una solución salina saturada, agua y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrarse a presión reducida, el residuo se purificó a través de destilación para obtener 27,60 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,50 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,12 (1H, d, J = 7,8 Hz), 2,91 (2H, s), 1,23 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ :230, 232.

55 2) Producción de 2-alil-1-[6-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-il]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

60 Se obtuvieron 20,70 g del compuesto del título de la misma manera que en el Ejemplo 53-2, para el cual, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en la reacción anterior en lugar de 2-(6-bromo-2-piridinil)-2-propanol usado en el Ejemplo 53-2.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,93 (1H, s), 7,84 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,15 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,67 (1H, ddt, J = 16,8, 10,2, 6,3 Hz), 5,05 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,93 (1H, dd, J = 16,8, 1,2 Hz), 4,77 (2H, d, J = 6,3 Hz), 2,97 (2H, s), 2,58 (3H, s), 1,25 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 372.

65

3) Producción de 2-alil-1-[6-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-di-

hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 1,06 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-3, para el cual, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en la reacción anterior en lugar de

5 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el Ejemplo 53-3.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,82 (1H, s), 7,79 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,66 (1H, s a), 7,45 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,78-5,62 (1H, m), 5,13-4,94 (2H, m), 4,63 (2H, s), 3,23 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,98 (2H, s), 2,64 (4H, s), 2,40 (3H, s), 1,24 (6H, s).

10 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 515.

Ejemplo 82:

15 Producción de 2-alil-1-[6-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 49,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 81-1 a 81-3, para el cual, sin embargo, se usó 4-(4-isopropilpiperazin-1-il)anilina en lugar de

20 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 81-3.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,82 (1H, s), 7,81-7,66 (1H, m a), 7,78 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,79-5,61 (1H, m), 5,15-4,91 (2H, m), 4,78-4,48 (2H, m), 3,26-3,15 (4H, m), 2,98 (2H, s), 2,74 (1H, septuplete, J = 6,8 Hz), 2,73-2,69 (4H, m), 1,24 (6H, s), 1,11 (6H, d, J = 6,8 Hz).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 543.

25 Ejemplo 83:

Producción de 2-alil-1-[6-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-il]-6-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

30 Se obtuvieron 36,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 81-1 a 81-3, para el cual, sin embargo, se usó 4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 81-3.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,85 (1H, s), 7,89-7,76 (2H, m a), 7,80 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,10 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,77-5,64 (1H, m a), 5,08 (1H, d, J = 9,8 Hz), 5,01 (1H, d, J = 17,6 Hz), 4,71-4,58 (2H, m a), 3,05 (2H, d, J = 11,2 Hz), 2,99 (2H, s), 2,56-2,45 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,21-2,07 (2H, m), 1,95-1,81 (4H, m), 1,24 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 514.

Ejemplo 84:

40 Producción de 2-alil-1-[6-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-il]-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

45 Se obtuvieron 49,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 69-1 a 69-3, para el cual, sin embargo, se usó tetrahydro-4H-piran-4-ona en lugar de ciclobutanona usada en el Ejemplo 69-1, y se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 69-3.

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,84 (1H, s), 7,92 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,47 (1H, s), 7,35-7,32 (2H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,70 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,04 (1H, dd, J = 10,2, 1,2 Hz), 4,92 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,73 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,02-3,93 (4H, m), 2,97 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,65 (4H, s), 2,41 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,19 (2H, td, J = 12,6, 5,4 Hz), 1,62 (2H, d, J = 12,2 Hz).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 557.

Ejemplo 85:

55 Producción de 2-alil-1-[6-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

60 Se obtuvieron 51,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 69-1 a 69-3, para el cual, sin embargo, se usó tetrahydro-4H-piran-4-ona en lugar de ciclobutanona usada en el Ejemplo 69-1.

65 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,91 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,46 (3H, d, J = 8,8 Hz), 7,33 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,04 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,93 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,72 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,17 (1H, s), 4,03-3,92 (4H, m), 3,26 (4H, s), 2,69 (4H, s), 2,43 (3H, s), 2,19 (2H, td, J = 12,7, 5,7 Hz), 1,62 (2H, d, J = 12,2 Hz).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 543.

Ejemplos 86 y 87:

Producción de 2-alil-1-{6-[(1R*)-1-hidroxi-etil]piridin-2-il}-6-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona y 2-alil-1-{6-[(1S*)-1-hidroxi-etil]piridin-2-il}-6-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

1) Producción de 1-(6-bromopiridin-2-il)etanol:

10 Con refrigeración con hielo, se añadieron 426 mg de borohidruro sódico una solución en etanol (50 ml) de 4,50 g de 2-acetil-6-bromopiridina. Después de agitar durante 1 hora, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio al líquido de reacción, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución salina saturada, agua y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrarse a presión reducida, se obtuvieron 4,58 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,56 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,39 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,88 (1H, c, J = 6,7 Hz), 1,51 (3H, d, J = 6,3 Hz).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 202, 204.

2) Producción de 2-alil-1-{6-[(1R*)-1-hidroxi-etil]piridin-2-il}-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona, y 2-alil-1-{6-[(1S*)-1-hidroxi-etil]piridin-2-il}-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

Se obtuvieron 396 mg de una mezcla racémica de los compuestos del título de la misma manera que en el Ejemplo 53-2, para el cual, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en la reacción anterior en lugar de 2-(6-bromo-2-piridinil)-2-propanol usado en el Ejemplo 53-2.

25 Se resolvieron ópticamente 6,52 g del racemato anterior a través de una columna ópticamente activa (columna CHIRAL PAK AD de Daicel, 5 cm x 50 cm; dietilamina al 0,1 %, hexano/etanol = 60/40, caudal 100 ml/min); y se obtuvieron 3,08 g (99,5 % ee) de 2-alil-1-{6-[(1R*)-1-hidroxi-etil]piridin-2-il}-6-(metiltio)-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona en forma de un sólido de color blanco de la primera fracción, y 2,91 g (99,8 % ee) de 2-alil-1-{6-[(1S*)-1-hidroxi-etil]piridin-2-il}-6-(metiltio)-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona estaban en forma de un sólido de color blanco de la última fracción. (Puesto que las dos no eran idénticas, una se denominó forma 1R* y la otra como forma 1S* por motivos de conveniencia).
(forma 1R*) de la primera fracción:

35 Tiempo de retención, 4,9 min (columna ópticamente activa; CHIRAL PAK AD-H de Daicel, 0,46 cm x 15 cm; dietilamina al 0,1 %, hexano/etanol = 1/1; caudal 1 ml/min).
Las RMN ¹H y APCI-EM fueron iguales a las del racemato.

(forma 1S*) de la última fracción:

40 Tiempo de retención, 6,7 min (columna ópticamente activa; CHIRAL PAK AD-H de Daicel, 0,46 cm x 15 cm; dietilamina al 0,1 %, hexano/etanol = 1/1; caudal 1 ml/min).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,94 (1H, s), 7,91 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,30 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,70 (1H, ddt, J = 17,2, 10,2, 6,3 Hz), 5,06 (1H, dd, J = 10,2, 1,5 Hz), 4,96-4,92 (2H, m), 4,80 (2H, dd, J = 6,1, 1,2 Hz), 2,58 (3H, s), 1,55 (3H, d, J = 6,8 Hz).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 344.

3) Producción de 2-alil-1-{6-[(1R*)-1-hidroxi-etil]piridin-2-il}-6-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona y 2-alil-1-{6-[(1S*)-1-hidroxi-etil]piridin-2-il}-6-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 2-alil-1-{6-[(1R*)-1-hidroxi-etil]piridin-2-il}-6-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (compuesto del Ejemplo 86) y 2-alil-1-{6-[(1S*)-1-hidroxi-etil]piridin-2-il}-6-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (compuesto del Ejemplo 87) ambos en forma de un sólido de color amarillo en una cantidad de 52,5 mg y 57,9 mg, respectivamente, de la misma manera que en el Ejemplo 53-3, para el cual, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en la reacción anterior 2) en lugar de 2-alil-1-{6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil}-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el Ejemplo 53-3. Compuesto del Ejemplo 86:

60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,86 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,46 (3H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,74-5,66 (1H, m), 5,04 (1H, dd, J = 8,8, 1,5 Hz), 4,98-4,91 (2H, m), 4,73 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,47 (1H, d, J = 5,4 Hz), 3,26 (4H, s), 2,70 (4H, s), 2,44 (3H, s), 1,55 (3H, d, J = 6,8 Hz).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 487.

65 Compuesto del Ejemplo 87:

Las RMN ¹H y IEN-EM fueron ambas iguales a las del compuesto del Ejemplo 86.

Ejemplo 88:

5 Producción de (±)-2-alil-1-{6-[(1RS)-1-hidroxietil]piridin-2-il}-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

Se obtuvieron 83,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 86-1 a 86-3, para el cual, sin embargo, se usó un material de partida racémico del mismo en lugar del material de partida quiral de 2-alil-1-{6-[(1R*)-1-hidroxietil]piridin-2-il}-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el Ejemplo 86-2, y se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 86-3.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,84 (1H, s), 7,87 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,80 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,47 (1H, s), 7,34 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,25 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,71 (1H, ddt, J = 17,1, 10,0, 6,2 Hz), 5,04 (1H, dd, J = 10,0, 1,2 Hz), 4,94 (1H, d, J = 6,3 Hz), 4,94 (1H, dd, J = 17,1, 1,2 Hz), 4,74 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,46 (1H, d, J = 5,4 Hz), 2,99 (4H, s), 2,67 (4H, s), 2,44 (3H, s), 2,32 (3H, s), 1,55 (3H, d, J = 6,3 Hz).

15 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 501.

Ejemplo 89:

20 Producción de 1-(6-acetilpiridin-2-il)-2-alil-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

25 Se obtuvieron 33,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 29-1 a 29-2, para el cual, sin embargo, se usó 2-acetil-6-bromopiridina en lugar de 2-yodopiridina usada en el Ejemplo 29-1 y se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de [5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo 29-2.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,25 (1H, s a), 8,89 (1H, s), 8,27-8,22 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,63 (1H, s a), 7,40 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 16,8, 10,7, 6,5 Hz), 5,01 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,92 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,75 (2H, d, J = 6,5 Hz), 2,82 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,65 (3H, s), 2,49 (4H, s a), 2,24 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 499.

Ejemplo 90:

35 Producción de 1-(6-acetilpiridin-2-il)-2-alil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

40 Se obtuvieron 11,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 29-1 a 29-2, para el cual, sin embargo, se usó 2-acetil-6-bromopiridina en lugar de 2-yodopiridina usada en el Ejemplo 29-1 y se usó 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de [5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo 29-2.

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,85 (1H, s), 8,15 (1H, dd, J = 7,0, 2,2 Hz), 8,00-7,94 (2H, m), 7,44 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 (1H, s a), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,73-5,63 (1H, m), 5,02 (1H, dd, J = 10,3, 1,1 Hz), 4,94-4,87 (3H, m), 3,23 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,72 (3H, s), 2,63(4H, s a), 2,39 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 485.

Ejemplo 91:

50 Producción de 2-alil-1-[6-(2-hidroxietil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

1) Producción de (6-bromopiridin-2-il)acetato de etilo:

55 Se obtuvieron 412 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora de la misma manera que en el Ejemplo 81-1, para el cual, sin embargo, se usó carbonato de dietilo en lugar de acetona usada en el Ejemplo 81-1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,53 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,19 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,83 (2H, s), 1,27 (3H, t, J = 7,3 Hz).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 244, 246.

60 2) Producción de 2-(6-bromopiridin-2-il)etanol:

65 En un baño de hielo seco/acetona, se añadieron 5,76 ml de una solución 1,01 M de hidruro de diisobutilaluminio/tolueno a una solución en tolueno (10 ml) de 355 mg del compuesto obtenido en la reacción anterior, y se agitó durante 40 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio al líquido de reacción, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución salina saturada, agua, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrarse a presión reducida, el

residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/1 a 1/1) para obtener 123 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 202, 204.

5 3) Producción de 2-alil-1-[6-(2-hidroxietil)piridin-2-il]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

Se obtuvieron 36,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro de la misma manera que en el Ejemplo 53-2, para el cual, sin embargo, se usó 2-(6-bromopiridin-2-il)etanol obtenido en la reacción anterior en lugar de 2-(6-bromo-2-piridinil)-2-propanol usado en el Ejemplo 53-2.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,94 (1H, s), 7,84 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,69-5,64 (1H, m), 5,05 (1H, dd, J = 10,4 Hz), 4,94 (1H, dd, J = 18,0 Hz), 4,79 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,06 (2H, t, J = 5,5 Hz), 2,58 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 344

15 4) Producción de 2-alil-1-[6-(2-hidroxietil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

Se obtuvieron 25,9 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-3, para el cual, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en la reacción anterior en lugar de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el Ejemplo 53-3.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,78 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,50 (1H, s), 7,44 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9,3 Hz), 5,77-5,65 (1H, m a), 5,13-4,93 (2H, m a), 4,67 (2H, s a), 4,07 (2H, c, J = 5,5 Hz), 3,23 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,09 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,64 (4H, s a), 2,40 (3H, s).

25 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 487.

Ejemplo 92:

30 Producción de 2-[4-[4-((2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-amino)fenil]piperazin-1-il]-N,N-dimetilacetamida

Se obtuvieron 60 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-1 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó 2-[4-(4-aminofenil)piperazin-1-il]-N,N-dimetilacetamida en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,87 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,2, 10,0, 6,0 Hz), 5,04 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,93 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,73 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,32 (2H, s a), 3,27 (4H, s a), 3,09 (2H, s), 2,98 (3H, s), 2,86 (4H, a), 1,59 (6H, s).

40 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 572.

40

Ejemplo 93:

45 Producción de 2-[4-[4-((2-alil-1-[6-(1-fluoro-1-metiletil)piridin-2-il]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)fenil]piperazin-1-il]-N,N-dimetilacetamida

Se disolvieron 16 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 92 en 3 ml de cloroformo, se le añadieron 0,1 ml de trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con una solución salina saturada, agua, se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. Este se purificó a través de cromatografía en columna (acetato de etilo/cloroformo = 3/1) y después se solidificó en una solución de acetato de etilo/hexano para obtener 8 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,80-7,90 (2H, m), 7,46 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,45 (1H, solapado), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,2, 10,0, 6,0 Hz), 5,00 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,88 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,81 (2H, J = 6,0 Hz), 3,49 (2H, s), 3,22 (2H, J = 4,8 Hz), 3,11 (3H, s), 2,98 (3H, s), 2,73 (4H, d, J = 4,8 Hz), 1,75 (3H, s), 1,69 (3H, s).

55 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ =574.

Ejemplo 94:

60 Producción de 2-alil-1-[6-[(2-hidroxietil)(metil)amino]piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

1) Producción de 2-[(6-bromopiridin-2-il)(metil)amino]etanol:

65 Se agitaron 7,45 g de 2,6-dibromopiridina y 12 ml de N-metiletanol durante una noche a 140 °C. Se añadió agua al líquido de reacción, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución salina saturada, agua, y se secó con

sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrarse a presión reducida, el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para obtener 3,98 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,30 (1H, dd, J = 8,3, 7,3 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,45 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,87 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,73 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,07 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 231,233.

2) Producción de 2-alil-1-[6-[(2-hidroxi-etil)(metil)amino]piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

Se obtuvieron 40,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-2 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en la reacción anterior en lugar de 2-(6-bromo-2-piridil)-2-propanol usado en el Ejemplo 53-2.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,81 (1H, s), 7,58 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9,3 Hz), 6,43 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,73 (1H, dd, J = 17,1, 10,2 Hz), 5,11 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,07 (1H, d, J = 17,6 Hz), 4,52 (2H, s a), 3,93 (4H, s a), 3,24 (4H, s a), 3,12 (3H, s), 2,68 (4H, s a), 2,42 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 516.

Ejemplo 95:

Producción de 2-alil-1-[6-(2-hidroxi-1,1,2-trimetilpropil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

1) Producción de 2-(6-bromopiridin-2-il)-2-metilpropionato de etilo:

En una atmósfera de nitrógeno, se enfriaron 100 ml de tetrahidrofurano que contenía 14 ml de diisopropilamina en un baño de hielo seco-acetona, y se le añadieron 38 ml de una solución 2,66 M de n-butilitio/hexano para preparar litio-diisopropilamida. Esta se añadió gota a gota a 100 ml de tetrahidrofurano que contenía 4,55 ml de 6-bromopicolina y 6,06 ml de carbonato de dietilo, a -60 °C o menos. Después de agitar durante 20 minutos, se le añadieron 6,23 ml de yoduro de metilo y se calentó hasta temperatura ambiente. Se añadió agua al líquido de reacción, se extrajo con éter dietílico, se lavó con una solución salina saturada, agua, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrarse a presión reducida, el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 8/1) para obtener 10,72 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,49 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 4,16 (2H, c, J = 7,0 Hz), 1,59 (6H, s), 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 0,00 (1H, d, J = 3,4 Hz).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 272, 274.

2) Producción de 3-(6-bromopiridin-2-il)-2,3-dimetilbutan-2-ol:

En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 13 ml de una solución 2 M yoduro de metilmagnesio/éter dietílico una solución en éter dietílico (20 ml) de 2,72 g de 2-(6-bromopiridin-2-il)-2-metilpropionato de etilo con refrigeración en un baño de hielo. El líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después se le añadieron agua y una solución acuosa al 10 % de ácido fosfórico, se extrajo con éter dietílico, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución salina saturada, agua, y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrarse a presión reducida, el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9/1 a 8/1) para obtener 1,47 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,53 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,35 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,31 (1H, d, J = 7,8 Hz), 1,38 (6H, s), 1,09 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 258, 260.

3) Producción de 2-alil-1-[6-(2-hidroxi-1,1,2-trimetilpropil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

Se obtuvieron 74,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-2 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en la reacción anterior en lugar de 2-(6-bromo-2-piridil)-2-propanol usado en el Ejemplo 53-2.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,82 (1H, s), 7,81 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,81 (1H, s a), 7,45 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,30 (1H, s), 6,93 (2H, d, J = 9,2 Hz), 5,71 (1H, s), 5,08 (2H, s), 4,63 (2H, s), 3,24 (4H, s), 2,66 (4H, s), 2,41 (3H, s), 1,47 (6H, s), 1,09 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 543.

Ejemplo 96:

Producción de N-[6-(2-alil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-

il)piridin-2-il]acetamida

Se añadieron 0,2 ml de anhídrido acético una solución en piridina (2 ml) de 50 mg de 2-alil-1-(6-aminopiridin-2-il)-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona obtenida en el Ejemplo 50, y se agitó a 50 °C durante 6 horas. Después de concentrar esto a presión reducida, se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, agua y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía preparativa básica de capa fina (cloroformo/metanol = 40/1) para obtener 47 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 2 gotas de CD₃OD) δ: 8,81 (1H, s a), 8,14 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,3, 8,0 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,67 (1H, ddt, J = 17,0, 10,2, 6,3 Hz), 5,06 (1H, dd, J = 10,2, 1,1 Hz), 4,96 (1H, dd, J = 17,0, 1,1 Hz), 4,67 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,34-3,13 (4H, m), 2,87-2,55 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,24 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 500.

Ejemplo 97:

Producción de 2-alil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-[6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Con refrigeración con hielo, se añadieron 0,012 ml de trietilamina y 12,4 mg de cloruro de ácido 4-clorobutírico a una solución en tetrahidrofurano (1 ml) de 20 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 50, 2-alil-1-(6-aminopiridin-2-il)-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, agua, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en 1 ml de N,N-dimetilformamida, se le añadieron 5 mg de *tert*-butóxido potásico y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, agua y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo/metanol = 10/1) para obtener 5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,82 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,85 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,49-7,34 (1H, m a), 7,46 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,68 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 5,9 Hz), 5,04 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,94 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,76 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,13-4,04 (2H, m), 3,30-3,20 (4H, m), 2,76-2,61 (6H, m), 2,42 (3H, s), 2,21-2,09 (2H, m).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 526.

Ejemplo 98:

Producción de 2-alil-1-[6-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il]-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

1) Producción de 2-[(6-bromopiridin-2-il)oxi]etanol:

Se añadieron 8,81 g de monovinil éter de etilenglicol una suspensión en tolueno (100 ml) de 2,4 g de hidruro sódico (55 % a 72 %), y se le añadieron 9,48 g de 2,6-dibromopiridina y se agitó durante una noche a 110 °C. El líquido de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se le añadió agua para separar la capa orgánica. Esto se lavó con una solución salina saturada, agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se añadieron 100 ml de metanol y 576 mg de hidrato del ácido p-toluenosulfónico al residuo resultante y se agitó durante 5 horas. Después de concentrar esto a presión reducida, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Esto se lavó con una solución salina saturada, agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9/1 a 2/1) para obtener 7,74 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,45 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,09 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,74 (1H, d, J = 8,2 Hz), 4,46 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,96 (2H, t, J = 4,4 Hz).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 218, 220.

2) Producción de 2-alil-1-[6-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il]-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

Se obtuvieron 870 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 53-2 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en la reacción anterior en lugar de 2-(6-bromo-2-piridil)-2-propanol usado en el Ejemplo 53-2, y se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,19 (1H, s a), 8,86 (1H, s), 7,96 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,68 (1H, s a), 7,46 (1H, d, J =

7,6 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,82 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,70 (1H, ddt, J = 18,6, 11,3, 5,5 Hz), 5,05 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,93 (1H, d, J = 18,6 Hz), 4,87 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,65 (2H, d, J = 4,9 Hz), 4,30 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,73 (2H, dd, J = 10,0, 5,3 Hz), 2,82 (4H, t, J = 4,7 Hz), 2,47 (4H, s a), 2,25 (6H, s).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 517.

5

Ejemplo 99:

Producción de N-[[6-(2-alil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il]metil]-N-metilmetanosulfonamida

10

1) Producción de 2-alil-1-[6-(hidroximetil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

Se añadieron 1,36 g de y 1,81 g de *terc*-butil(cloro)dimetilsilano a una solución en N,N-dimetilformamida (30 ml) de 3,29 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 51-1, y se agitó durante una noche. Se añadió agua al líquido de reacción, y se extrajo con éter dietílico. Esto se lavó con una solución salina saturada, agua, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrarse a presión reducida, el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9/1 a 4/1), y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. Se añadieron 40 ml de tolueno y 3,20 g de ácido m-cloroperbenzoico (> 65 %) al residuo y se agitó durante 30 minutos. Se añadieron 5,20 ml de N,N-diisopropiletilamina y 2,29 g de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina al líquido de reacción y se agitó durante una noche. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico al líquido de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Esto se secó con sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se retiró por evaporación, el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/etanol = 100/1 a 100/3) y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. Se añadieron 50 ml de ácido clorhídrico 4 N al residuo, se agitó y después la solución se hizo alcalina con una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico. Esto se extrajo con una solución mixta de cloroformo/isopropanol (80/20), se secó con sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se retiró por evaporación y el residuo se cristalizó en acetato de etilo para obtener 3,78 g del compuesto del título en forma de un cristal de color amarillo.

15

20

25

30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,86 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,40 (1H, s a), 7,22 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 5,71 (1H, ddt, J = 16,8, 10,2, 5,9 Hz), 5,06 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,96 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,81 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,71 (1H, d, J = 5,9 Hz), 3,23 (4H, s a), 3,14 (1H, t, J = 5,5 Hz), 2,64 (4H, s a), 2,40 (3H, s).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 473.

35

2) Producción de 2-alil-1-[6-[(metilamino)metil]piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

Se añadieron 4,46 ml de trietilamina y 1,0 ml de cloruro de metanosulfonilo a una solución en tetrahidrofurano (120 ml) de 3,78 g del compuesto obtenido en el apartado 1 anterior, y se agitó. Se añadieron 20 ml de una solución 2,0 M de metilamina/tetrahidrofurano al líquido de reacción y se agitó durante una noche. Se añadió agua al líquido de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Esto se lavó con una solución salina saturada, agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/acetato de etilo = 50/50 a 0/100 a cloroformo) para obtener 3,38 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

40

45

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,82 (1H, s), 7,81 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,25 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9,3 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,02 (1H, dd, J = 10,2, 1,5 Hz), 4,92 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,75 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,91 (2H, s), 3,21 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,62 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,51 (3H, s), 2,38 (3H, s).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 486.

50

3) Producción de N-[[6-(2-alil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il]metil]-N-metilmetanosulfonamida:

Se añadieron 1,50 ml de trietilamina y 0,4 ml de cloruro de metanosulfonilo a una solución en tetrahidrofurano (50 ml) de 1,70 g del compuesto obtenido en el apartado 2 anterior y se agitó. Se añadió agua al líquido de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Esto se lavó con una solución salina saturada, agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida y el residuo resultante se cristalizó en 15 ml de acetato de etilo y 10 ml de etanol para obtener 849 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

55

60

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,89 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,48 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,47 (1H, s a), 7,41 (2H, d, J = 7,3 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,68 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,03 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,92 (1H, d, J = 18,0 Hz), 4,75 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,50 (2H, s), 3,38 (4H, s a), 2,95 (3H, s), 2,92 (4H, s a), 2,91 (3H, s), 2,58 (3H, s).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 564.

65 Ejemplo 100:

Producción de N-[[6-(2-alil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il]metil]-N-metilacetamida

5 Se obtuvieron 77,5 mg del compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 99-1 a 99-3, para el cual, sin embargo, se usó anhídrido acético en lugar de cloruro de metanosulfonilo usado en el Ejemplo 99-3.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (0,33H, s), 8,82 (0,67H, s), 7,87-7,64 (2,00H, m), 7,47 (2,00H, dd, J = 8,8, 4,9 Hz), 7,17 (0,67H, d, J = 8,3 Hz), 7,07 (0,33H, d, J = 7,8 Hz), 6,93 (2,00H, dd, J = 9,3, 3,4 Hz), 5,73-5,62 (1,00H, m), 5,05-4,99 (1,00H, m), 4,92 (1,00H, d, J = 17,1 Hz), 4,78 (2,00H, d, J = 6,3 Hz), 4,70 (1,33H, s), 4,62 (0,67H, s), 3,22 (4,00H, t, J = 5,0 Hz), 3,12 (2,00H, s), 3,02 (1,00H, s), 2,63 (4,00H, t, J = 5,0 Hz), 2,39 (3,00H, s), 2,19 (3,00H, s). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 528.

Ejemplo 101:

15 Producción de N-[[6-(2-alil-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il]metil]-N-metilacetamida

20 Se obtuvieron 21,9 mg del compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 99-1 a 99-3, para el cual, sin embargo, se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 99-1, y se usó anhídrido acético en lugar de cloruro de metanosulfonilo usado en el Ejemplo 99-3.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,84 (0,33H, s), 8,83 (0,67H, s), 7,88-7,80 (2,00H, m), 7,58 (0,33H, s), 7,49 (0,67H, s), 7,34-7,30 (1,00H, m), 7,18 (0,67H, t, J = 4,1 Hz), 7,09 (0,33H, t, J = 4,1 Hz), 7,03 (1,00H, dd, J = 8,5, 4,6 Hz), 5,73-5,61 (0,99H, m), 5,05-4,99 (1,00H, m), 4,94-4,88 (1,00H, m), 4,81-4,75 (2,00H, m), 4,70 (1,33H, s), 4,62 (0,67H, s), 3,12 (2,00H, s), 3,03 (1,00H, s), 2,97 (4,00H, t, J = 5,1 Hz), 2,65 (4,00H, s a), 2,41 (3,00H, s), 2,33 (1,00H, s), 2,32 (2,00H, s), 2,19 (3,00H, s). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 542.

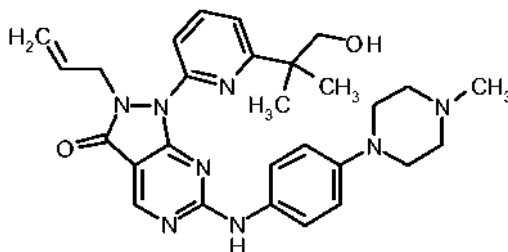
Ejemplo 102:

30 Producción de N-[[6-(2-alil-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-2-il]metil]-N-metilmetanosulfonamida

35 Se obtuvieron 10,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 99-1 a 99-3, para el cual, sin embargo, se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 99-1.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,89 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,49 (1H, s), 7,48 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,41 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,68 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,03 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,92 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,75 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,50 (2H, s), 3,38 (4H, s a), 2,95 (3H, s), 2,92 (4H, s a), 2,91 (3H, s), 2,58 (3H, s), 2,32 (3H, s). IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 578.

Ejemplo 103:

45 Producción de 2-alil-1-[6-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

50 1) Producción de 2-(6-bromopiridin-2-il)-2-metilpropan-1-ol:

55 En un baño de hielo seco/acetona, se añadieron 100 ml de una solución en tolueno de hidruro de diisobutilaluminio 1,01 M a una solución en tolueno (50 ml) de 10,72 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 95-1, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 40 minutos. Con refrigeración con hielo, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio al líquido de reacción y la capa orgánica se separó. Esto se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución salina saturada, agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para obtener 8,74 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,52 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 7,8 Hz), 3,74 (2H, s), 1,32 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 230, 232.

- 5 2) Producción de 2-alil-1-[6-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)piridin-2-il]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-3-ona:

Se obtuvieron 7,45 g del compuesto del título de la misma manera que en el Ejemplo 53-2, para el cual, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en la reacción anterior en lugar de 2-(6-bromo-2-piridinil)-2-propanol usado en el

10 Ejemplo 53-2.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,93 (1H, s), 7,86 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,31 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,67 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,05 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,92 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,79 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,78 (2H, s), 2,58 (3H, s), 1,37 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 372.

- 15 3) Producción de 2-alil-1-[6-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

Se obtuvieron 1,4 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-3, para el cual, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en la reacción anterior en lugar de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el

20 Ejemplo 53-3.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,81 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,52-7,41 (3H, m), 7,25 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,92 (2H, dd, J = 6,8, 2,4 Hz), 5,72 (1H, s a), 5,14-4,96 (2H, m a), 4,64 (2H, s a), 3,79 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,24 (4H, t, J = 5,0 Hz),

25 2,65 (4H, s a), 2,41 (3H, s), 1,38 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 515.

Ejemplo 104:

- 30 Producción de 2-alil-1-[6-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]fenil)amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 72 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 103-1 a 103-3, para el cual, sin embargo, se usó 4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]anilina en lugar de

35 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 103-3.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,82 (1H, s), 7,81 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,50 (1H, s a), 7,42 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,71 (1H, s a), 5,07 (2H, s a), 4,61 (2H, s a), 3,79 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,58 (2H, s),

3,38 (3H, s), 3,23 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,69 (6H, s a), 1,38 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 559.

40 Ejemplo 105:

Producción de 2-alil-6-[[4-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il]fenil)amino]-1-[6-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)piridin-2-il]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

45

Se obtuvieron 73,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 103-1 a 103-3, para el cual, sin embargo, se usó 4-[4-(2-etoxietil)piperazin-1-il]anilina en lugar de

4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 103-3.

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,82 (1H, s), 7,81 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,54 (1H, s), 7,43 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,91 (2H, d, J = 9,3 Hz), 5,70 (1H, s a), 5,08 (2H, s a), 4,61 (2H, s a), 3,79 (2H, s), 3,64 (2H, t, J = 5,6 Hz),

3,53 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,23 (4H, t, J = 4,4 Hz), 2,79-2,65 (6H, m), 1,38 (6H, s), 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 573.

Ejemplo 106:

55

Producción de 2-alil-1-[6-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)piridin-2-il]-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 83,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 103-1 a 103-3, para el cual, sin embargo, se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de

60 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 103-3.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,84 (1H, s), 7,83 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,51 (1H, s a), 7,37 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,26-7,25 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,78-5,65 (1H, m a), 5,14-4,94 (2H, m a), 4,66 (2H, s a), 3,79 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,00 (4H, s a),

2,69 (4H, s a), 2,45 (3H, s a), 2,31 (3H, s), 1,39 (6H, s).

65 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 529.

Ejemplo 107:

Producción de 2-alil-1-[6-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

5 Se obtuvieron 49,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 103-1 a 103-3, para el cual, sin embargo, se usó 4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 103-3.
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,86 (1H, s), 7,83 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,59 (1H, s a), 7,51 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,27 (2H, d, J = 5,4 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,78-3,66 (1H, m), 5,08 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,00 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,67 (2H, s a), 3,79 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,07 (2H, s a), 2,51 (1H, s a), 2,41 (3H, s), 2,36 (1H, s), 2,17 (2H, s a), 1,95-1,82 (4H, m a), 1,39 (6H, s).
 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 514.

15 Ejemplo 108:

Producción de 2-etil-1-[6-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)piridin-2-il]-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

20 Se obtuvieron 27 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 103-1 a 103-3, para el cual, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en el Ejemplo 28-1 en lugar de 2-alil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el Ejemplo 103-2, y se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 103-3.
 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,83 (1H, dd, J = 8,0, 7,2 Hz), 7,55 (1H, s), 7,38-7,35 (2H), 7,28-7,26 (2H), 7,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,09 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,79 (2H, s), 2,96 (4H, m), 2,63 (4H, m), 2,41 (3H, s), 2,31 (3H, s), 1,39 (6H, s), 1,21 (3H, t, J = 7,2 Hz).
 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 517.

Ejemplo 109:

30 Producción de 2-etil-1-[6-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)piridin-2-il]-6-[[3-(hidroximetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

35 Se obtuvieron 11 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 103-1 a 103-3, para el cual, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en el Ejemplo 28-1 en lugar de 2-alil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el Ejemplo 103-2, y se usó [5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 103-3.
 40 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,83 (1H, s), 8,03 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,91 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,76 (2H, s), 4,26 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,00 (4H, m), 2,67 (4H, m), 2,41 (3H, s), 1,38 (6H, s), 1,12 (3H, t, J = 7,2 Hz).
 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 533.

Ejemplo 110:

45 Producción de 2-etil-1-[6-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

50 Se obtuvieron 21 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 103-1 a 103-3, para el cual, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en el Ejemplo 28-1 en lugar de 2-alil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el Ejemplo 103-2.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,82 (1H, s), 7,82 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,52 (1H), 7,43 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,26-7,25 (1H), 6,92 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,05 (1H, c, J = 7,6 Hz), 3,80 (2H, s), 3,23 (4H, m), 2,64 (4H, m), 2,94 (3H, s), 1,39 (6H, s), 1,11 (3H, t, J = 7,6 Hz).
 55 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 503.

Ejemplo 111:

60 Producción de 2-bencil-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

1) Producción de 2-bencil-6-(metiltio)-1-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

65 Se añadieron 33 mg de hidróxido potásico y 0,092 ml de bromuro de bencilo en ese orden a una solución en etanol (10 ml) de 100 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 4, y se calentó a reflujo durante 23 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se separó y se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 60/40) para obtener 74 mg del compuesto del título en forma de

un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,80 (1H, s), 7,53-7,20 (10H, m), 2,48 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 349.

- 5 2) Producción de 2-bencil-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-3-ona:

Se añadieron 46 mg de ácido m-cloroperbenzoico a una solución en cloroformo (2 ml) de 74 mg del compuesto obtenido en el apartado 1 anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El líquido de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener 2-bencil-6-(metilsulfonil)-1-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona en bruto en forma de un sólido de color blanco.

- 15 Se añadieron 25 mg de 4-[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)]anilina y 0,05 ml de N,N-diisopropiletilamina en ese orden a una solución en tolueno (5 ml) de 25 mg del compuesto anterior y se agitó a 120 °C durante 15 horas. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, se le añadió agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida y el residuo se separó y se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (acetato de etilo) para obtener 24,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,80 (1H, s), 6,91-7,53 (13H, m), 4,97 (2H, s), 2,91 (4H, s), 2,55-2,69 (4H, s a), 2,38 (3H, s), 2,25 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 506.

- 25 Ejemplo 112:

Producción de 6-[[3-(hidroximetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-fenil-2-(2-propinil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

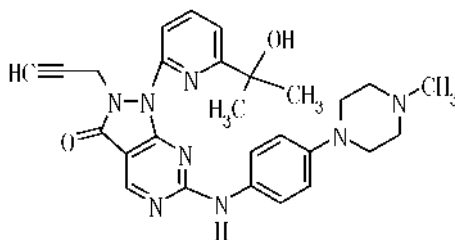
- 30 Se obtuvieron 65,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 111-1 a 111-2, para el cual, sin embargo, se usó 3-bromo-1-propina en lugar de bromuro de bencilo usado en el Ejemplo 111-1, y se usó [5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol en lugar de 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 111-2.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,62-7,18 (9H, m), 4,75 (2H, s), 4,51 (2H, d, J = 2,1 Hz), 3,02-2,99 (4H, m), 2,74-2,63 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,16 (1H, d, J = 2,1 Hz).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 470.

Ejemplo 113:

- 40 Producción de 1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-2-(2-propinil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



- 45 1) Producción de 1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-(metiltio)-2-(2-propinil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-3-ona:

Se añadieron 440 mg de formiato amónico y 230 mg de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) a una solución en tetrahidrofurano (13,6 ml) de 500 mg de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona producida en el Ejemplo 53, y se agitó a 90 °C durante 3 horas. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le añadió agua destilada y se extrajo con una solución mixta de cloroformo/isopropanol (80/20). Esto se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener 770 mg de una sustancia amorfa de color negro. Se añadieron 61,0 mg de hidruro sódico una solución en N,N-dimetilformamida (14,0 ml) del compuesto resultante y se agitó durante 30 minutos. Se añadieron 0,316 ml de bromuro de propargilo a la solución de reacción y se agitó durante 3,5 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución salina saturada, agua al líquido de reacción, y se extrajo con una solución mixta de cloroformo/isopropanol (80/20). Esto se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener una

sustancia amorfa de color negro. La sustancia amorfa resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 254 mg del compuesto del título en forma de un compuesto de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,94 (1H, s), 7,94 (2H, d, J = 3,6 Hz), 7,43 (1H, t, J = 3,6 Hz), 4,97 (2H, d, J = 2,4 Hz), 2,62 (3H, s), 2,16 (1H, t, J = 2,4 Hz), 1,59 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 357.

2) Producción de 1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-2-(2-propinil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

Se obtuvieron 7,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-3, para el cual, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en la reacción anterior en lugar de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el Ejemplo 53-3.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,47 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,94 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,89 (2H, d, J = 2,0 Hz), 3,23 (4H, m), 2,63 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,13 (1H, t, J = 2,0 Hz), 1,59 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 499.

Ejemplo 114:

Producción de 6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-2-(2-propinil)-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 17,0 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 113-1 a 113-2, para el cual, sin embargo, se usó 2-alil-6-(metiltio)-1-piridin-2-il-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona obtenida en el Ejemplo 29-1, en lugar de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el Ejemplo 113-1, y se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 113-2.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,84 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,19 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,99 (2H, d, J = 1,6 Hz), 2,96 (4H, m), 2,61 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,07 (1H, d, J = 1,6 Hz).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 455.

Ejemplo 115:

Producción de 6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-2-(2-propinil)-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 20 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 113-1 a 113-2, para el cual, sin embargo, se usó 2-alil-6-(metiltio)-1-piridin-2-il-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona obtenida en el Ejemplo 29-1 en lugar de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el Ejemplo 113-1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,82 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,85, (1H, dd, J = 8,4, 7,6 Hz), 7,47 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 7,6, 4,8 Hz), 6,96 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,99 (2H, d, J = 1,6 Hz), 3,23 (4H, m), 2,62 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,07 (1H, d, J = 1,6 Hz).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 441.

Ejemplo 116:

Producción de 6-[[3-hidroximetil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-2-(2-propinil)-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 10 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 113-1 a 113-2, para el cual, sin embargo, se usó 2-alil-6-(metiltio)-1-piridin-2-il-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona obtenida en el Ejemplo 29-1 en lugar de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el Ejemplo 113-1, y se usó [5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 113-2.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,84 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,08 (1H, dd, J = 8,8, 8,4 Hz), 7,94 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,8, 3,6 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,94 (2H, d, J = 2,0 Hz), 4,78 (2H, s), 3,01 (4H, m), 2,68 (4H, m), 2,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 2,41 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 470.

Ejemplo 117:

Producción de 1-[6-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-il]-6-([4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-2-(2-propinil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

5 Se obtuvieron 76 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 113-1 a 113-2, para el cual, sin embargo, se usó 2-alil-1-[6-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-il]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona obtenida en el Ejemplo 81-2 en lugar de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el
10 Ejemplo 113-1.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,98 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,45 (2H, m), 7,85 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,94 (1H, d, 8,8 Hz), 4,80 (1H, s), 3,22 (4H, m), 2,37 (2H, s), 2,33 (1H, s), 1,24 (6H, s).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 513.

15 Ejemplo 118:

Producción de 6-([4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil]amino)-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-2-(2-propinil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

20 Se obtuvieron 7,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 113-1 a 113-2, para el cual, sin embargo, se usó 4-(4-acetilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 113-2.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,84 (1H, s), 7,92-7,86 (2H, m), 7,51 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,36 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,95 (2H, d, J = 9,2 Hz), 4,90 (2H, s), 3,81-3,65 (4H), 3,66 (4H, m), 3,17 (4H, m), 2,17 (3H, s), 2,13 (1H, s), 1,59 (6H, s).
25 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 527.

Ejemplo 119:

Producción de 2-[4-[4-([1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-3-oxo-2-(2-propinil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]amino)fenil]piperazin-1-il]-N,N-dimetilacetamida

30 Se obtuvieron 14 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 113-1 a 113-2, para el cual, sin embargo, se usó 2-[4-(4-aminofenil)piperazin-1-il]-N,N-dimetilacetamida en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 113-2.
35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,91 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,47 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,94 (2H, d, J = 9,2 Hz), 4,89 (2H, d, J = 2,4 Hz), 3,27 (4H, m), 3,23 (3H, s), 2,98 (3H, s), 2,74 (4H, m), 2,13 (1H, t, J = 2,4 Hz), 1,58 (6H, s).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 570.

40 Ejemplo 120:

Producción de 1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-([4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]fenil]amino)-2-(2-propinil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

45 Se obtuvieron 14 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 113-1 a 113-2, para el cual, sin embargo, se usó 4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 113-2.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,91 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,89 (2H, d, J = 2,8 Hz), 3,82-3,60 (4H), 3,27 (4H, m), 2,74 (4H, m), 2,13 (1H, t, J = 2,8 Hz), 1,58 (6H, s).
50 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 543.

Ejemplo 121:

55 Producción de 6-([4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]fenil]amino)-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-2-(2-propinil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 14 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 113-1 a 113-2, para el cual, sin embargo, se usó 4-[4-(2-etoxietil)piperazin-1-il]anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 113-2.
60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (1H, s), 7,91 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,47 (2H, d, J = 9,2 Hz), 6,94 (2H, d, J = 9,2 Hz), 4,89 (2H, d, J = 2,4 Hz), 3,82-3,64 (4H), 3,25 (4H, m), 2,75 (4H, m), 2,13 (1H, t, J = 2,4 Hz), 1,58 (6H, s), 1,23 (3H, t, J = 6,8 Hz).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 557.

65

Ejemplo 122:

Producción de 6-({4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]fenil}amino)-1-(6-metilpiridin-2-il)-2-(2-propinil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

- 5 Se obtuvieron 45,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 113-1 a 113-2, para el cual, sin embargo, se usó 2-alil-1-(6-metilpiridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona se usó en lugar de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el Ejemplo 113-1, y se usó 4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 113-2.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,81 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,73 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,48 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,0 Hz), 4,98 (2H, d, J = 2,3 Hz), 3,62-3,55 (2H, m a), 3,39 (3H, s), 3,28-3,20 (4H, m a), 2,76-2,64 (6H, m a), 2,57 (3H, s), 2,07 (1H, t, J = 2,3 Hz).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 499.

15 Ejemplo 123:

Producción de 6-({4-[4-(2-etoxietil)piperazin-1-il]fenil}amino)-1-(6-metilpiridin-2-il)-2-(2-propinil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

- 20 Se obtuvieron 31,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 113-1 a 113-2, para el cual, sin embargo, se usó 2-alil-1-(6-metilpiridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona se usó en lugar de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el Ejemplo 113-1, y se usó 4-[4-(2-etoxietil)piperazin-1-il]anilina en lugar de 4-(4-metil-piperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 113-2.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,81 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,73 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,98 (2H, d, J = 2,0 Hz), 3,63 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,53 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,27-3,19 (4H, m a), 2,78-2,64 (6H, m a), 2,57 (3H, s), 2,07 (1H, t, J = 2,0 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,0 Hz).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 513.

30

Ejemplo 124:

Producción de N,N-dimetil-2-[4-(4-{1-(6-metilpiridin-2-il)-3-oxo-2-(2-propinil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}amino)fenil]piperazin-1-il]acetamida

- 35 Se obtuvieron 34,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 113-1 a 113-2, para el cual, sin embargo, se usó 2-alil-1-(6-metilpiridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona en lugar de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el Ejemplo 113-1, y se usó 2-[4-(4-aminofenil)piperazin-1-il]-N,N-dimetilacetamida en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 113-2.
- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,81 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,74 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,48 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,0 Hz), 4,98 (2H, d, J = 2,3 Hz), 3,28 (2H, s), 3,27-3,21 (4H, m a), 3,11 (3H, s), 2,98 (3H, s), 2,82-2,71 (4H, m a), 2,57 (3H, s), 2,07 (1H, t, J = 2,3 Hz).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 526.

45

Ejemplo 125:

Producción de 6-({4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil}amino)-1-[6-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-il]-2-(2-propinil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

- 50 Se obtuvieron 23 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 113-1 a 113-2, para el cual, sin embargo, se usó 2-alil-1-[6-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-il]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona obtenida en el Ejemplo 81-2 en lugar de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el Ejemplo 113-1, y se usó 4-(4-acetilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 113-2.
- 55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,84 (1H, s), 7,80 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,80 (2H, s), 3,80 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,17 (4H, m), 2,98 (2H, s), 2,15 (3H, s), 2,12 (1H, s), 1,26 (6H, s).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 541.

60

Ejemplo 126:

Producción de 2-[4-[4-(1-[6-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-il]-3-oxo-2-(2-propinil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}amino)fenil]piperazin-1-il]-N,N-dimetilacetamida

65

Se obtuvieron 27 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 113-1 a 113-2, para el cual, sin embargo, se usó 2-alil-1-[6-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-il]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona obtenida en el Ejemplo 81-2 se usó en lugar de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el Ejemplo 113-1, y se usó 2-[4-(4-aminofenil)piperazin-1-il]-N,N-dimetilacetamida en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 113-2.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,82 (1H, s), 7,80 (1H, dd, J = 8,0, 7,2 Hz), 7,80-7,60 (1H), 7,45 (2H, d, J = 9,6 Hz), 7,07 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,6 Hz), 4,83 (1H, s), 3,26-3,23 (6H), 3,11 (3H, s), 2,98 (3H, s), 2,73 (4H, m), 2,11 (1H, s), 1,24 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 541.

Ejemplo 127:

Producción de 1-[6-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-il]-6-([4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]fenil]amino)-2-(2-propinil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 31 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 113-1 a 113-2, para el cual, sin embargo, se usó 2-alil-1-[6-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-il]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona obtenida en el Ejemplo 81-2 en lugar de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el Ejemplo 113-1 y se usó 4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 113-2.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,82 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,0-4,8 (2H, m), 3,57 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,39 (3H, s), 3,23 (4H, m), 2,64-2,69 (6H, m), 2,11 (1H, s), 1,24 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 557.

Ejemplo 128:

Producción de 6-([4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-1-(6-metilpiridin-2-il)-2-(2-propinil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 51,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 113-1 a 113-2, para el cual, sin embargo, se usó 2-alil-1-(6-metilpiridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona se usó en lugar de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el Ejemplo 113-1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,81 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,74 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,62-7,43 (1H, m a), 7,48 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,98 (2H, d, J = 2,4 Hz), 3,30-3,19 (4H, m), 2,71-2,61 (4H, m), 2,57 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,07 (1H, t, J = 2,4 Hz).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 455.

Ejemplo 129:

Producción de [6-([4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-1-(6-metilpiridin-2-il)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-illacetonitrilo

Se obtuvieron 21 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 113-1 a 113-2, para el cual, sin embargo, se usó 2-alil-1-(6-metilpiridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona en lugar de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el Ejemplo 113-1 y se usó yodoacetoneitrilo en lugar de 3-bromo-1-propina usada en el Ejemplo 113-1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,79 (1H), 7,87 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,60 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,0 Hz), 5,23 (2H, s), 3,22 (4H, m), 2,72 (3H, s), 2,63 (4H, m), 2,39 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 456.

Ejemplo 130:

Producción de monotrifluoroacetato de 2-(2-metoxifenil)-1-metil-6-([3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

1) Producción de 1-metil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

Se obtuvieron 2,3 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de la misma manera que en

el Ejemplo de Producción 4, para el cual, sin embargo, se usó metilhidrazina en lugar de fenilhidrazina usada en el Ejemplo de Producción 4.

2) Producción de 2-(2-metoxifenil)-1-metil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

5 Se añadieron 280 mg de ácido o-metoxifenilborónico, 320 mg de acetato de cobre (II) y 0,15 ml de piridina a una solución en cloroformo/N,N-dimetilformamida (1/1) de 90 mg de 1-metil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona, y se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron una solución acuosa al 28 % de amoníaco y una solución saturada de hidrógenocarbonato sódico al líquido de reacción, y se extrajo con cloroformo. El producto en bruto se purificó a través de una columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 68 mg de

10 2-(2-metoxifenil)-1-metil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,88 (1H, s), 7,52-7,47 (1H, m), 7,38 (1H, dd, J = 7,6, 1,7 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 7,6, 1,0 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,3, 1,0 Hz), 3,81 (3H, s), 3,33 (3H, s), 2,63 (3H, s).

15 3) Producción de monotrifluoroacetato de 2-(2-metoxifenil)-1-metil-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

A 0 °C, se añadieron 68 mg de ácido m-cloroperbenzoico a una solución en cloroformo de 91 mg de 2-(2-metoxifenil)-1-metil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona, y se agitó durante 1 hora. Se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo para obtener 2-(2-metoxifenil)-1-metil-6-(metilsulfinil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona en bruto.

25 Se añadieron 58 mg de 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina y 0,1 ml de N,N-diisopropiletilamina a una solución en tolueno de 30 mg del compuesto obtenido en el apartado anterior, y se agitó a 130 °C durante 12 horas. El disolvente se retiró por evaporación, el residuo se purificó a través de cromatografía de fase inversa para obtener 56 mg de monotrifluoroacetato de 2-(2-metoxifenil)-1-metil-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona amorfo de color amarillo.

30 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,74 (1H, s), 7,62-7,57 (2H, m), 7,55-7,52 (1H, m), 7,46 (1H, dd, J = 7,8, 1,6 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,18-7,11 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,62-3,55 (2H, m), 3,37-3,24 (7H, m), 3,13-3,03 (2H, m), 2,97 (3H, s), 2,35 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 460.

Ejemplo 131:

35 Producción de 2-(2-clorofenil)-6-[[3-(hidroximetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

1) Producción de 2-(2-clorofenil)-1-metil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

40 Se añadieron 2 ml de yoduro de metilo y 2,2 g de carbonato sódico en ese orden a una solución en acetonitrilo (50 ml) de 2 g del compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 2, y se calentó a reflujo durante 1 hora. El líquido de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se separó y se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 60/40) para obtener 1,14 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,91 (1H, s), 7,42-7,63 (4H, m), 3,34 (3H, s), 2,64 (3H, s).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 307.

2) Producción de 2-(2-clorofenil)-6-[[3-(hidroximetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

50 Se añadieron 916 mg de ácido m-cloroperbenzoico a una solución en cloroformo (10 ml) de 1,14 g del compuesto obtenido en el apartado 1 anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El líquido de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener 2-(2-clorofenil)-1-metil-6-(metilsulfinil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona en bruto en forma de un sólido de color blanco.

60 Se añadieron 200 mg de 4-[[3-(hidroximetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)]anilina y 0,2 ml de N,N-diisopropiletilamina en ese orden a una solución en tolueno (20 ml) de 200 mg del compuesto anterior, y se agitó a 120 °C durante 15 horas. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, se añadió agua al residuo, se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida y el residuo se separó y se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (acetato de etilo) para obtener 161 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

65 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,84 (1H, s), 7,43-7,58 (7H, m), 4,82 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,52-3,04 (8H, m), 2,38 (3H, s).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 480.

Ejemplo 132:

Producción de 2-(2-clorofenil)-1-metil-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

- 5 Se obtuvieron 10 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 131-1 a 131-2, para el cual, sin embargo, se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de [5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo 131-2.
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,82 (1H, s), 7,37-7,61 (6H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,27 (3H, s), 2,95 (4H, t, J = 4,1 Hz), 2,53-2,75 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,23 (3H, s).
 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 464.

Ejemplo 133:

15 Producción de 2-(2-clorofenil)-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-(3-tienil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

1) Producción de 2-(2-clorofenil)-6-(metiltio)-1-(3-tienil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

- 20 Se obtuvieron 15 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 1-1, para el cual, sin embargo, se usó ácido 3-tienilborónico en lugar de ácido [3-(metoxicarbonil)]fenilborónico usado en el Ejemplo 1-1.

2) Producción de 2-(2-clorofenil)-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-(3-tienil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

- 30 Se obtuvieron 10,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 1-2 a 1-3, para el cual, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en la reacción anterior se usó en lugar de 3-[2-alil-6-(metiltio)-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]benzoato de metilo usado en el Ejemplo 1-2, y se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 1-3.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,88 (1H, s), 7,20-7,53 (9H, m), 7,01 (1H, d, J = 7,6 Hz), 2,96 (4H, m), 2,64 (4H, s a), 2,39 (3H, s), 2,31 (3H, s).
 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 533.

35 Ejemplo 134:

Producción de 2-(2-clorofenil)-6-[[3-(hidroximetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

40 1) Producción de 2-(2-clorofenil)-6-(metiltio)-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

- Se añadieron 736 mg de (2-piridil)tributilestaño, 362 mg de acetato de cobre (II) y 1,1 ml de piridina en ese orden a una solución en N,N-dimetilformamida (50 ml) de 292 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 2, y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió amoniaco acuoso al 28 % al líquido de reacción, se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se separó y se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 80/20) para obtener 65,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
 45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,02 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,76-7,84 (2H, m), 7,58-7,65 (1H, m), 7,42-7,47 (1H, m), 7,26-7,33 (2H, m), 7,12-7,16 (1H, m), 2,62 (3H, s).
 50 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 370.

2) Producción de 2-(2-clorofenil)-6-[[3-(hidroximetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

- 55 Se añadieron 44,2 mg de ácido m-cloroperbenzoico una solución en cloroformo (5 ml) de 65,2 mg del compuesto obtenido en el apartado 1 anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El líquido de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener
 60 2-(2-clorofenil)-6-(metilsulfinil)-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona en bruto en forma de un sólido de color blanco.

- Se añadieron 60 mg de 4-[3-(hidroximetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)]anilina y 0,1 ml de N,N-diisopropiletilamina en ese orden a una solución en tolueno (5 ml) del compuesto anterior, y se agitó a 120 °C durante 15 horas. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, después se le añadió, se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida y el residuo se separó y se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (acetato de etilo) para obtener 24,7 mg del compuesto del título

en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,93 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,79 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,68-7,57 (1H, m), 7,57 (1H, dd, J = 6,1,3,7 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 6,1,3,7 Hz), 7,41-7,36 (1H, m), 7,30-7,24 (2H, m), 7,21 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 6,8, 5,4 Hz), 4,79 (2H, s), 3,03 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,77-2,53 (4H, m), 2,39 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 543.

Ejemplo 135:

10 Producción de 2-bencil-6-([3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

1) Producción de 2-bencil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

15 Se obtuvieron 2,9 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo de Producción 1-2, para el cual, sin embargo, se usó bencilhidrazina en lugar de 1-alilhidrazinocarboxilato de *tert*-butilo usado en Ejemplo de Producción 1-2.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,8 (1H, s), 8,63 (1H, s), 7,20-7,33 (5H, m), 4,94 (2H, s), 2,49 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 273.

20

2) Producción de 2-bencil-6-(metiltio)-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

Se añadieron 300 mg de (2-piridil)tributilestaño, 267 mg de acetato de cobre (II) y 1,0 ml de piridina en ese orden a una solución en N,N-dimetilformamida (10 ml) de 200 mg del compuesto obtenido en el apartado 1 anterior, y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió amoniaco acuoso al 28 % al líquido de reacción, se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se separó y se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 80/20) para obtener 111,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,94 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,83 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,12-7,31 (4H, m), 6,92 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,44 (2H, s), 2,53 (3H, s).

30

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 350.

3) Producción de 2-bencil-6-([3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

35

Se añadieron 78,1 mg de ácido m-cloroperbenzoico a una solución en cloroformo (10 ml) de 111,2 mg del compuesto obtenido en el apartado 1 anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El líquido de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener 2-bencil-6-(metilsulfinil)-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona en bruto en forma de un sólido de color blanco.

40

Se añadieron 30 mg de 4-[3-(hidroximetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)]anilina y 0,05 ml de N,N-diisopropiletilamina a una solución en tolueno (5 ml) del compuesto anterior y se agitó a 120 °C durante 15 horas. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, se añadió agua al residuo, se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida y el residuo se separó y se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (acetato de etilo) para obtener 22,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

45

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,84 (1H, s), 8,58 (1H, m), 7,81 (1H, t, J = 3,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,43 (1H, s a), 6,92-7,40 (8H, m), 5,37 (2H, s), 2,92-2,99 (4H, s a), 2,57-2,77 (4H, s a), 2,42 (3H, s), 2,29 (3H, s).

50

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 507.

Ejemplo 136:

55 Producción de 2-(2-clorofenil)-1-[6-(1-hidroxiciclobutil)piridin-2-il]-6-([3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

1) Producción de 1-[6-(tributilestanil)piridin-2-il]ciclobutanol:

Se enfrió una solución en tetrahydrofurano (10 ml) de 293,1 mg de 1-(6-bromo-2-piridinil)ciclobutanol obtenido en el Ejemplo 69-1 a -78 °C en un baño de acetona/hielo seco en una atmósfera de nitrógeno y se le añadieron gradualmente 1,8 ml de una solución 1,58 M de n-butilitio/hexano, y se agitó durante 30 minutos. Posteriormente, se le añadió una solución en tetrahydrofurano (2,0 ml) de 0,36 ml de cloruro de tri-n-butilestaño a -78 °C y la solución de reacción se agitó durante 30 minutos. Esto se procesó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, agua, y se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 48,7 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

65

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 439.

2) Producción de 2-(2-clorofenil)-1-[6-(1-hidroxibutyl)piridin-2-il]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-3-ona:

5 Se obtuvieron 6,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 135-2, para el cual, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en la reacción anterior en lugar de 2-(tributilestanil)piridina usada en el Ejemplo 135-2.

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 440.

10 3) Producción de 2-(2-clorofenil)-1-[6-(1-hidroxibutyl)piridin-2-il]-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

15 Se obtuvieron 3,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 1-2 a 1-3, para el cual, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en el apartado anterior en lugar del compuesto de partida usado en el Ejemplo 1-2, y se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 1-3.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,92 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 7,8, 3,9 Hz), 7,62-7,45 (3H, m), 7,47-7,35 (2H, m), 7,34-7,20 (3H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,07-2,93 (4H, m), 2,80-2,55 (3H, m), 2,43 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,33-2,08 (3H, m), 2,03-1,89 (1H, m), 1,75-1,58 (1H, m), 1,33-1,19 (2H, m).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 598.

Ejemplo 137:

25 Producción de 1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-2-isopropil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

30 Se obtuvieron 35 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-2 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó 2-isopropil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 3 en lugar de 2-alil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el Ejemplo 53-2.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,77 (1H, s), 7,88 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 7,67 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,0 Hz), 4,24 (1H, septuplete, J = 6,8 Hz), 3,21 (4H, m), 2,61 (4H, m), 2,38 (3H, s), 1,58 (6H, s), 1,48 (6H, s).

35 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 503.

Ejemplo 138:

40 Producción de 1-[6-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)piridin-2-il]-2-isopropil-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

45 Se obtuvieron 55 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-2 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó 2-isopropil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 3 en lugar de 2-alil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el Ejemplo 53-2, se usó 2-(6-bromopiridin-2-il)-2-metilpropan-1-ol obtenido en el Ejemplo 103-1 en lugar de 2-(6-bromo-2-piridinil)-2-propanol usado en el Ejemplo 53-2, y se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,79 (1H, s), 7,82 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,56 (1H), 7,37-7,32 (2H), 7,30-7,24 (1H), 7,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,81 (1H, d, J = 7,2 Hz), 2,94 (4H, m), 2,62 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,30 (3H, s), 1,52 (6H, d, J = 7,2 Hz), 1,39 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 531.

Ejemplo 139:

55 Producción de 1-[6-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)piridin-2-il]-2-isopropil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

60 Se obtuvieron 43 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-2 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó 2-isopropil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 3 en lugar de 2-alil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el Ejemplo 53-2, y se usó 2-(6-bromopiridin-2-il)-2-metilpropan-1-ol obtenido en el Ejemplo 103-1 en lugar de 2-(6-bromo-2-piridinil)-2-propanol usado en el Ejemplo 53-2.

65 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,78 (1H, s), 7,83 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,91 (2H, J = 8,8 Hz), 4,12 (1H, septuplete, J = 6,8 Hz), 3,82 (2H, s), 3,20 (4H, m), 2,61 (4H, m), 2,37 (3H, s), 1,52 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,39 (6H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 517.

Ejemplo 140:

5 Producción de 2-isopropil-6-([3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-1-piridin-2-il-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se obtuvieron 14,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 53-2 a 53-3, para el cual, sin embargo, se usó 2-isopropil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 3 en lugar de 2-alil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el Ejemplo 53-2, se usó 2-bromopiridina en lugar de 2-(6-bromo-2-piridinil)-2-propanol usado en el Ejemplo 53-2, y se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 53-3.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,78 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,88 (1H, td, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,59-7,20 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,33-4,26 (1H, m), 2,95 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,82-2,49 (4H, m), 2,40 (3H, s), 2,30 (3H, s), 1,44 (6H, d, J = 6,8 Hz).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 459.

Ejemplo 141:

20 Producción de 3-cloro-2-(1-(6-cloropiridin-2-il)-6-([3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-3-oxo-1,3-dihidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-2-il)benzotrilo

1) Producción de acetona(6-cloropiridin-2-il)hidrazona:

25 Se añadió acetona a 2-cloro-6-hidrazona y se concentró a presión reducida para obtener 3,10 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,67 (1H, s a), 7,49 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,72 (1H, d, J = 7,4 Hz), 2,05 (3H, s), 1,88 (3H, s).

30 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 184, 186.

2) Producción de acetona(6-cloropiridin-2-il)[5-yodo-2-(metiltio)pirimidin-4-il]hidrazona:

35 Con refrigeración con hielo, se añadieron 48 mg de hidruro sódico (55 % a 72 %) a una solución en N,N-dimetilformamida (5,0 ml) de 367 mg del compuesto anterior y 287 mg de 4-cloro-5-yodo-2-(metiltio)pirimidina. Después de agitar durante 3 horas, se añadió agua al líquido de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Esto se lavó con agua y una solución salina saturada, agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9/1 a 4/1) para obtener 128 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,67 (1H, s), 7,62 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,02 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,0 Hz), 2,40 (3H, s), 2,22 (3H, s), 1,72 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 434, 436.

3) Producción de 4-[1-(6-cloropiridin-2-il)hidrazino]-5-yodo-2-(metiltio)pirimidina:

45 Se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 2 N a una solución en metanol (2 ml) de 200 mg del compuesto anterior, y se agitó durante una noche. Se le añadieron adicionalmente 2 ml de ácido clorhídrico 2 N y se agitó durante 4 días. Después, se añadió una solución acuosa de carbonato sódico al líquido de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Esto se lavó con una solución salina saturada, agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 6/1 a 5/1) para obtener 129 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

IEN-MASAS (m/e): 392, 394 (M+H).

4) Producción de 2-(6-cloropiridin-2-il)-2-[5-yodo-2-(metiltio)pirimidin-4-il]hidrazincarboxilato de metilo:

55 Con refrigeración con hielo, se añadieron 0,1 ml de clorocarbonato de metilo a una solución de 129 mg del compuesto anterior en 2,0 ml de cloroformo y 1 ml de piridina, y se agitó durante 50 minutos. Se añadió agua al líquido de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Esto se lavó con una solución acuosa al 10 % de ácido fosfórico, hidrogenocarbonato sódico saturado y una solución salina saturada, agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Así se obtuvieron 147 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

5) Producción de 1-(2-cloro-6-cianofenil)-2-(6-cloropiridin-2-il)-2-[5-yodo-2-(metiltio)pirimidin-4-il]hidrazincarboxilato de metilo:

65 Una solución en N-metilpirrolidona (2,5 ml) de 147 mg del compuesto anterior, 90 mg de carbonato potásico y 67 mg de 3-cloro-2-fluorobenzonitrilo se agitó a 90 °C durante 3 horas. Se añadió agua al líquido de reacción y se extrajo con

acetato de etilo. Esto se lavó con agua y una solución salina saturada, agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 80/20) para obtener 62,1 mg del compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color blanco.

5 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 587, 589.

6) Producción de 3-cloro-2-[1-(6-cloropiridin-2-il)-6-(metiltio)-3-oxo-1,3-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il]benzonitrilo:

10 Con refrigeración con hielo, se añadieron 0,1 ml de una solución cloruro de isopropilmagnesio 2,0 M/tetrahidrofurano a una solución en tetrahidrofurano (3,0 ml) de 62 mg del compuesto anterior y se agitó durante 15 minutos. Se añadió agua al líquido de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Esto se lavó con una solución salina saturada, agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/cloroformo = 90/10 a 2/1) y se cristalizó en éter dietílico para obtener 8,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,04 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,77 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,10 (1H, d, J = 7,8 Hz), 2,68 (3H, s).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 429, 431.

20 7) Producción de 3-cloro-2-(1-(6-cloropiridin-2-il)-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,3-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)benzonitrilo:

Se añadieron 3 ml de tolueno y 8,5 mg de ácido m-cloroperbenzoico (> 65 %) a 8,5 mg del compuesto obtenido en el apartado anterior y se agitó durante 40 minutos. Se añadieron 0,05 ml de N,N-diisopropiletilamina y 5 mg de 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina al líquido de reacción y se agitó durante una noche. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico al líquido de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Esto se secó con sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (hexano/acetato de etilo = 2/1 a 0/100) para obtener 7,06 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,93 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,73-7,63 (4H, m), 7,50 (1H, s a), 7,44 (1H, dd, J = 8,2, 7,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,08-7,04 (2H, m), 2,97 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,62 (4H, s a), 2,39 (3H, s), 2,34 (3H, s).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 586, 588.

35 Ejemplo 142:

Producción de 3-cloro-2-(1-metil-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,3-dihidro-2H-pirazo-
lo[3,4-d]pirimidin-2-il)benzonitrilo

40 1) Producción de 5-yodo-4-(1-metilhidrazino)-2-(metiltio)pirimidina:

Se añadieron 603 mg de carbonato potásico a una solución en etanol (15 ml) de 1,25 g de 4-cloro-5-yodo-2-(metiltio)pirimidina, y con refrigeración con hielo, se le añadieron gota a gota 0,28 ml de metilhidrazina. Esto se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se le añadió agua, y el cristal precipitado se retiró a través de filtración y se secó para obtener 851 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,43 (1H, s), 4,16 (2H, s a), 3,37 (3H, s), 2,49 (3H, s).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 297.

50 2) Producción de 2-[5-yodo-2-(metiltio)pirimidin-4-il]-2-metilhidrazincarboxilato de metilo:

Se añadieron 0,05 ml de clorocarbonato de metilo a una solución en piridina (2 ml) de 160 mg del compuesto anterior, se agitó durante una noche, y después se añadieron 0,08 ml adicionales de clorocarbonato de metilo. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Esto se lavó con una solución salina saturada, agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 132 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,47 (1H, s), 6,95 (1H, s a), 3,78 (3H, s), 3,37 (3H, s), 2,50 (3H, s).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 355.

60 3) Producción de 1-(2-cloro-6-cianofenil)-2-[5-yodo-2-(metiltio)pirimidin-4-il]-2-metilhidrazincarboxilato de metilo:

Una solución en N-metilpirrolidona (1 ml) de 36 mg del compuesto anterior, 26 mg de carbonato potásico y 20 mg de 3-cloro-2-fluorobenzonitrilo se agitó durante una noche a 90 °C. Se añadió agua al líquido de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Esto se lavó con agua y una solución salina saturada, agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 10/1 a 6/1) para obtener 32 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color

65

blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,57 (1H, s), 7,70 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,2, 7,8 Hz), 3,89 (3H, s), 3,61 (3H, s), 2,47 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 490, 492.

5

4) Producción de 3-cloro-2-[1-metil-6-(metiltio)-3-oxo-1,3-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il]benzoniitrilo:

Con refrigeración con hielo, se añadieron 0,1 ml de una solución 2,0 M de cloruro de isopropilmagnesio/tetrahidrofurano a una solución en tetrahidrofurano (2,0 ml) de 56 mg del compuesto anterior, y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua al líquido de reacción y se extrajo con acetato de metilo. Esto se lavó con una solución salina saturada, agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 6/1 a 2/1) para obtener 12,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

10

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,92 (1H, s), 7,84 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,2, 7,8 Hz), 3,39 (3H, s), 2,64 (3H, s).

15

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 332, 334.

5) Producción de 3-cloro-2-(1-metil-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,3-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)benzoniitrilo:

20

Se obtuvieron 11,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 141-7, para el cual, sin embargo, se usaron 12,2 mg del compuesto obtenido en el apartado anterior en lugar de 3-cloro-2-(1-(6-cloropiridin-2-il)-6-(metiltio)-3-oxo-1,3-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)benzoniitrilo usado en el Ejemplo 141-7.

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,84 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 8,2, 7,8 Hz), 7,55 (1H, s a), 7,45 (1H, s a), 7,37 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,32 (3H, s), 2,96 (4H, t, J = 4,7 Hz), 2,61 (4H, s a), 2,38 (3H, s), 2,33 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 489, 491.

30

Ejemplo 143:

Producción de 2-(1-metil-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,3-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)benzoniitrilo

35

1) Producción de 2-{2-[5-yodo-2-(metiltio)pirimidin-4-il]-2-metilhidrazino}benzoniitrilo:

Una solución en N-metilpirrolidona (5 ml) de 443 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 142-2, 519 mg de carbonato potásico y 0,679 ml de 2-fluorobenzoniitrilo se agitó durante una noche a 90 °C. Se añadió agua al líquido de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Esto se lavó con agua y una solución salina saturada, agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 19/1 a 2/1) para obtener 125 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

40

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,50 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,0, 7,8 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 7,8, 7,4 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,65 (1H, s a), 3,41 (3H, s), 2,53 (3H, s).

45

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 397.

2) Producción de 2-[1-metil-6-(metiltio)-3-oxo-1,3-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il]benzoniitrilo:

Una solución en dioxano (5 ml) de 125 mg del compuesto obtenido en la reacción anterior, 25 mg de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano y 50 mg de hidrogenocarbonato sódico se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono a una presión de 4 atmósferas a 90 °C durante 6 horas. El líquido de reacción se filtró, el filtrado se concentró y se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1 a 1/1) para obtener 22,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

50

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,92 (1H, s), 7,86 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,76 (1H, td, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,54 (1H, td, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,0, 0,7 Hz), 3,40 (3H, t, J = 13,7 Hz), 2,65 (3H, t, J = 13,7 Hz).

55

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 298.

3) Producción de 2-(1-metil-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,3-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)benzoniitrilo:

60

Se obtuvieron 12,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo 141-7, para el cual, sin embargo, se usaron 16 mg del compuesto obtenido en la reacción anterior en lugar de 3-cloro-2-(1-(6-cloro-piridin-2-il)-6-(metiltio)-3-oxo-1,3-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)benzoniitrilo usado en el Ejemplo 141-7.

65

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,82 (1H, s), 7,83 (1H, dd, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,72 (1H, td, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,56-7,37 (4H, m), 7,07 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,34 (3H, s), 2,96 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,61 (4H, s a), 2,38 (3H, s), 2,34 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 455.

Ejemplo de Referencia 144:

5 Producción de 6-(2-clorofenil)-2-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-d]-pirimidin-5-ona

1) Producción de 4-(clorometil)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo:

10 Se añadieron 60 ml de trietilortoformiato de etilo y 70 ml de anhídrido acético a 30,4 g de 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo, y la solución de reacción resultante se agitó con calentamiento a 110 °C durante 3 horas. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, se añadieron 100 ml de n-hexano al residuo, y el cristal formado de tipo agua de color amarillo pálido se retiró a través de filtración y se secó para obtener 19,5 g de 4-cloro-2-(etoximetileno)-2-oxobutanoato de etilo en bruto.

15 Una solución de 1,81 g de hidróxido sódico en 20 ml de agua se añadió una suspensión en tetrahidrofurano (100 ml) de 6,31 g de sulfato 0,5 de imidotiocarbamato de metilo, y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una solución en tetrahidrofurano (100 ml) de 10,0 g del producto en bruto obtenido en el apartado anterior a la solución resultante, y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, agua, se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 7,60 g del compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color amarillo.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,04 (1H, s), 4,97 (1H, s), 4,44 (2H, c, J = 7,0 Hz), 2,63 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz).

25 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 389.

2) Producción de 4-[(2-clorofenil)amino]metil]-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo:

30 Se añadieron 0,15 ml de 2,6-lutidina y 0,13 ml de 2-cloroanilina a 3,0 ml de una solución en etanol de 205 mg del compuesto obtenido en el apartado anterior y se calentó a reflujo durante 18 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el sólido incoloro resultante se retiró a través de filtración y se lavó con etanol para obtener 169 mg del compuesto del título.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,02 (1H, s), 7,28 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,17 (1H, ddd, J = 7,8, 7,3, 1,4 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 6,8, 1,4 Hz), 6,66 (1H, ddd, J = 7,3, 6,8, 1,4 Hz), 4,84 (2H, s), 4,43 (2H, c, J = 7,0 Hz), 2,66 (3H, s), 1,44 (3H, t, J = 7,0 Hz).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 338.

3) Producción de 6-(2-clorofenil)-2-(metiltio)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-d]pirimidin-5-ona:

40 Se añadieron 3 ml de una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico a una solución en metanol (3 ml) de 741 mg del compuesto obtenido en la reacción anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Esto se hizo ácido con ácido clorhídrico 2 N añadido al mismo, se extrajo con cloroformo, después la capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, agua y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener 684 mg de ácido 4-[(2-clorofenil)amino]metil]-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico en bruto.

45 El producto en bruto se disolvió en 3,0 ml de N,N-dimetilformamida, y se le añadieron 86 mg de 1-hidroxibenzotriazol y 108 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción para repartirla, la capa orgánica se lavó con agua y después con una solución salina saturada, agua, y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 42,0 mg del compuesto del título en forma de una sustancia amorfa e incolora.

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,00 (1H, s), 7,56-7,44 (1H, m), 7,42-7,31 (3H, m), 4,80 (2H, s), 2,66 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 292.

55 4) Producción de 6-(2-clorofenil)-2-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-d]pirimidin-5-ona:

Se obtuvieron 19,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 1-2 a 1-3, para el cual, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en la reacción anterior en lugar del compuesto de partida en el Ejemplo 1-2, y se usó 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina usada en el Ejemplo 1-3.

60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,87 (1H, s), 7,55-7,34 (7H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,71 (2H, s), 2,96-2,93 (4H, m), 2,60-2,47 (4H, m), 2,37 (3H, s), 2,33 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 429.

65 Ejemplo de Referencia 145:

Producción de 6-bencil-2-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona

Se obtuvieron 4,0 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 144-2 a 144-4, para el cual, sin embargo, se usó bencilamina en lugar de 2-cloroanilina usada en el

5 Ejemplo 144-2.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,79 (1H, s), 7,43-7,29 (8H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,75 (2H, s), 4,17 (2H, s), 2,98-2,92 (4H, m), 2,75-2,57 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,30 (3H, s).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 449.

10 Ejemplo de Referencia 146:

Producción de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-ona

15 1) Producción de 4-[2-alil-2-(*terc*-butoxicarbonil)hidrazino]-6-cloronicotinato de etilo:

Se añadieron 7,0 ml de N,N-diisopropiletilamina a una solución en tetrahidrofurano (70 ml) de 4,40 g de 4,6-dicloronicotinato de etilo y 3,44 g de 1-alilhidrazinocarboxilato de *terc*-butilo obtenido en el Ejemplo de Producción 1-1, y se agitó durante una noche a 70 °C. Se añadieron 30 ml de tolueno al líquido de reacción y el tetrahidrofurano se retiró por evaporación. Esto se agitó a 120 °C durante 6 horas, y después se calentó durante una noche a reflujo. El líquido de reacción se devolvió a temperatura ambiente, se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Esto se lavó con una solución salina saturada, agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 16/1 a 12/1) para obtener 1,29 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,47 (1H, s), 8,74 (1H, s), 6,75 (1H, s), 5,93-5,78 (1H, m), 5,28-5,15 (2H, m), 4,37 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,00 (2H, d, J = 5,9 Hz), 1,43 (9H, s), 1,40 (3H, t, J = 7,3 Hz).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 356, 358.

30 2) Producción de 2-alil-6-cloro-1,2-dihidro-3H-pirazolo[4,3-c]pirimidin-3-ona:

Se obtuvieron 739 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo de Producción 1-2, para el cual, sin embargo, se usaron 1,29 g del compuesto obtenido en la reacción anterior en lugar de 1-alilhidrazinocarboxilato de *terc*-butilo usado en Ejemplo de Producción 1-2.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,20 (1H, s), 7,30 (1H, s), 5,97 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,33 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 5,31 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,76 (2H, d, J = 6,3 Hz).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 210, 212.

3) Producción de 2-alil-6-cloro-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]piridin-3-ona:

40 Se obtuvieron 47 mg del compuesto del título de la misma manera que en el Ejemplo 29-1, para el cual, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en la reacción anterior en lugar de 2-yodopiridina usada en el Ejemplo 29-1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,91 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,93 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,54-7,52 (2H, m), 7,12 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 5,72 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,2 Hz), 5,11 (1H, dd, J = 10,2, 1,5 Hz), 4,98 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,60 (2H, dt, J = 6,2, 1,3 Hz), 3,69 (1H, s), 1,65 (6H, s).

45 IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 345, 347.

4) Producción de 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-ona:

50 Se añadieron 0,07 ml de diisopropiletilamina a una solución en tolueno (5,0 ml) de 46 mg del compuesto obtenido en la reacción anterior y 51 mg de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, y se agitó a 200 °C durante 3 días en un tubo reactor a presión. El líquido de reacción se devolvió a temperatura ambiente, se concentró y el residuo se purificó a través de cromatografía básica sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1 a acetato de etilo a acetato de etilo/etanol = 49/1) y a través de cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 29/1) para obtener 6,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,70 (1H, s), 7,78 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,96-6,86 (5H, m), 5,73 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,09 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,02 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,43 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,25 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,66 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,41 (3H, s), 1,44 (6H, s).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]⁺ 500.

60 Ejemplo 147:

Producción de 1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-2-isopropil-6-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

65 De la misma manera que en el Ejemplo 29-1 a 29-2, pero usando 2-isopropil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazo-

lo[3,4-d]pirimidin-3-ona sintetizada en el Ejemplo de Producción 3 en lugar de 2-alil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazo-
lo[3,4-d]pirimidin-3-ona usada en el Ejemplo 29-1, usando 2-(6-bromo-2-piridinil)-2-propanol sintetizado en el Ejemplo
53-1 en lugar de 2-yodopiridina y usando 4-(1-metilpiperazin-4-il)anilina en lugar de
[5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo 29-2, se obtuvieron 39,9 mg del compuesto del
título en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,80 (1H, s), 7,88 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,50 (3H, d, J = 8,3 Hz),
7,38 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,3 Hz), 4,26 (1H, t, J = 6,8 Hz), 4,18 (1H, s), 2,98 (2H, d, J = 11,7 Hz),
2,52-2,43 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,09-2,02 (2H, m), 1,86-1,77 (4H, m), 1,58 (6H, s), 1,48 (6H, d, J = 6,8 Hz).
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]502.

Ejemplo 148:

Producción de 2-alil-1-[6-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-
1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

1) Producción de 2-alil-1-(6-bromopiridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

De la misma manera que en el Ejemplo 29-1, pero usando 2,6-dibromopiridin en lugar de 2-yodopiridina usada en el
Ejemplo 29-1, se obtuvieron 2,94 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,94 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,73 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,43 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,69
(1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,06 (1H, dd, J = 10,2, 1,2 Hz), 5,00 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,88 (2H, d, J = 6,3 Hz), 2,60
(3H, s).

2) Producción de 2-alil-1-[6-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-
pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

Se añadieron 1-metilimidazolidin-2-ona (96 mg), yoduro de cobre (76 mg), carbonato potásico (110 mg) y
N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (85 µl) a una solución en dioxano (5 ml) de 2-alil-1-(6-bromopiridin-2-il)-6-(metiltio)-
1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (150 mg), y se agitó durante una noche en un tubo cerrado
herméticamente con calentamiento a 100 °C.

El líquido de reacción se enfrió, se le añadió una solución acuosa de amoníaco, y se extrajo tres veces con cloroformo.
La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y
el disolvente se retiró por evaporación. El producto en bruto obtenido se purificó a través de cromatografía en columna
sobre gel de sílice para obtener 136,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,92 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 8,4, 7,6 Hz), 7,41 (1H, d, J =
7,6 Hz), 5,66 (1H, ddd, J = 16,8, 10,0, 6,4 Hz), 5,06 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,95 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,80 (2H, d, J =
6,4 Hz), 4,01 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,51 (1H, t, J = 8,0 Hz), 2,94 (3H, s), 2,57 (3H, s).

IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]398.

3) Producción de 2-alil-1-[6-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-
1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:

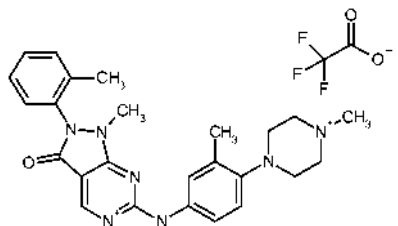
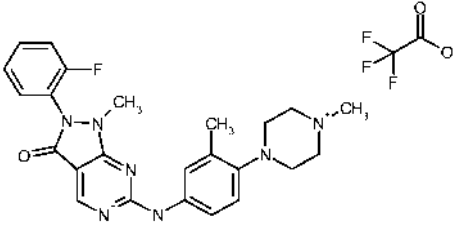
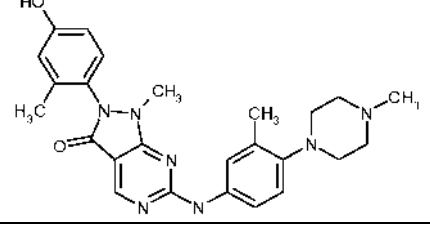
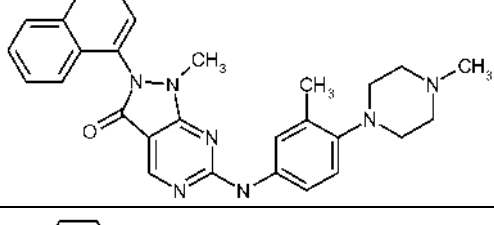
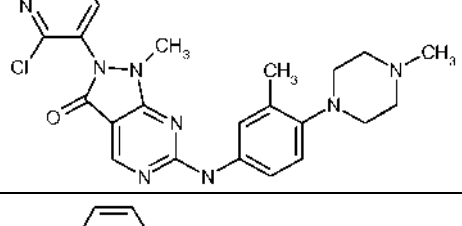
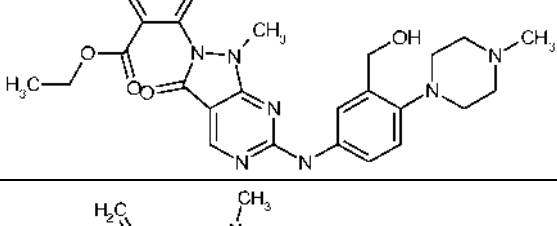
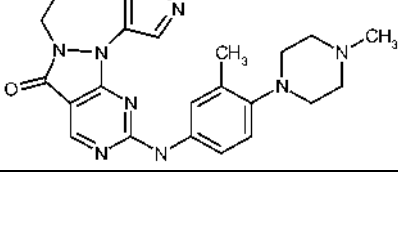
De la misma manera que en el Ejemplo 29-2, pero usando 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de
[5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metanol usado en el Ejemplo 29-2 y usando
2-alil-1-[6-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona en lugar
de 2-alil-6-(metiltio)-1-piridin-2-il-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona, se obtuvieron 115,6 mg del compuesto del título en
forma de un sólido de color amarillo.

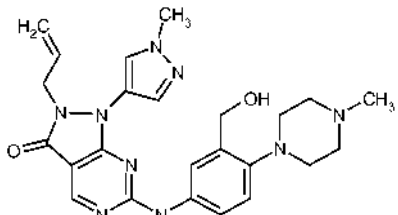
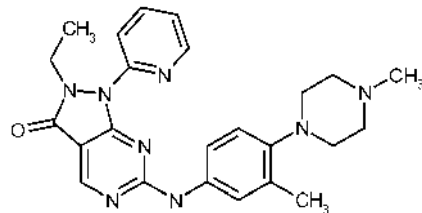
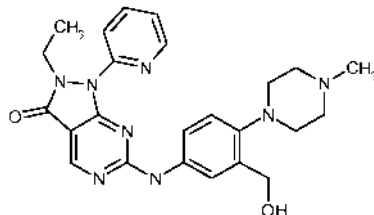
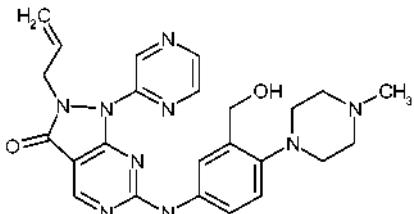
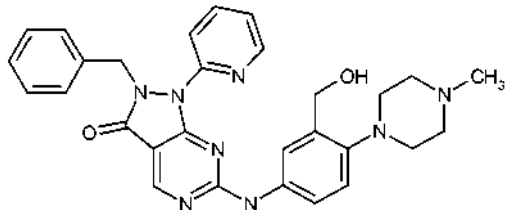
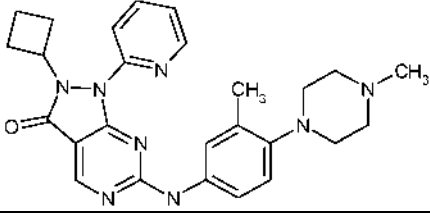
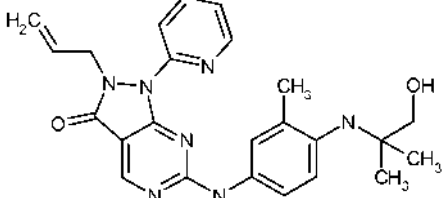
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,81 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 8,4, 8,0 Hz), 7,46 (2H, d, J =
8,0 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,0 Hz), 5,68 (1H, ddd, J = 16,8, 10,4, 6,0 Hz), 5,04 (1H, d, J =
10,4 Hz), 4,95 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,74 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,02 (2H, t, J = 8,4 Hz), 3,49 (2H, t, J = 8,4 Hz), 3,02 (4H,
m), 2,94 (3H, s), 2,60 (4H, m), 2,37 (3H, s).

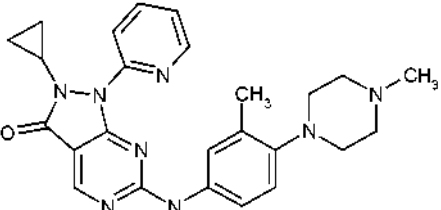
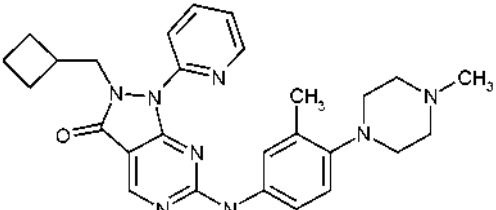
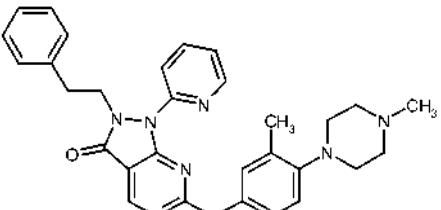
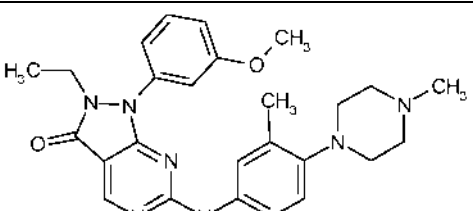
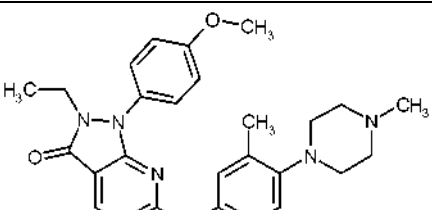
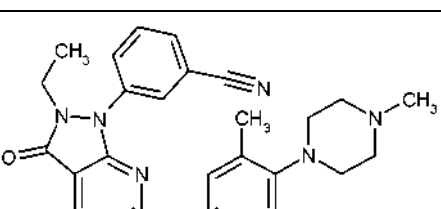
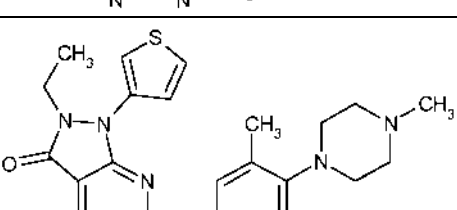
IEN-EM Encontrado: m/z [M+H]541.

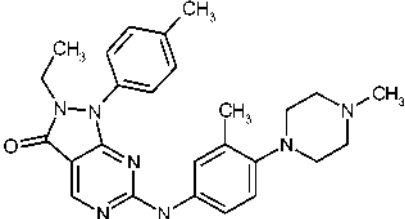
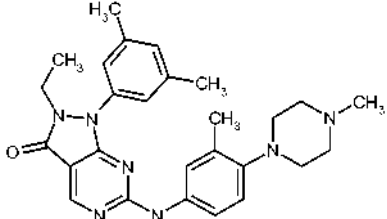
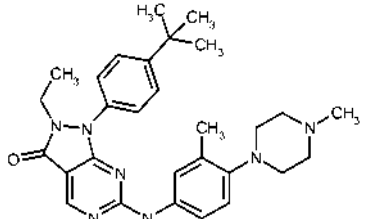
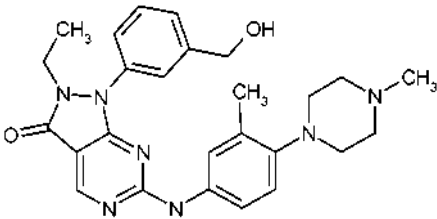
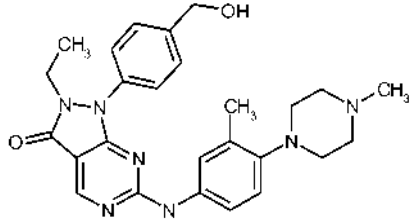
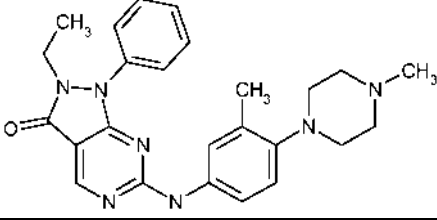
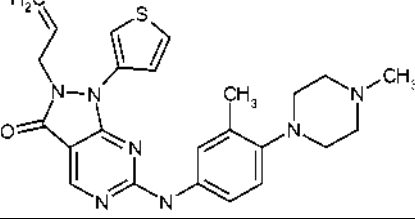
De forma análoga a los Ejemplos mencionados anteriormente y usando adecuadamente compuestos de partida
correspondientes, se obtuvieron los Compuestos N.º 1a a 189a mostrados en las siguientes Tablas.

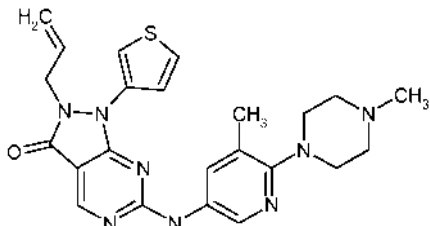
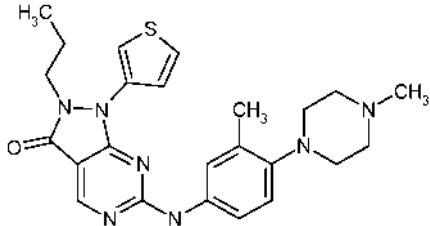
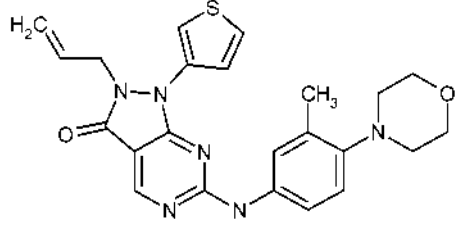
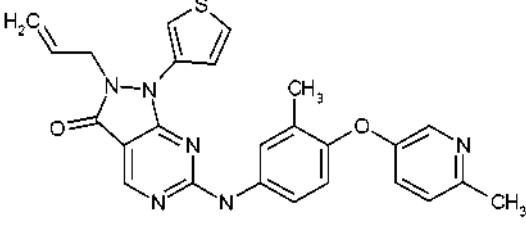
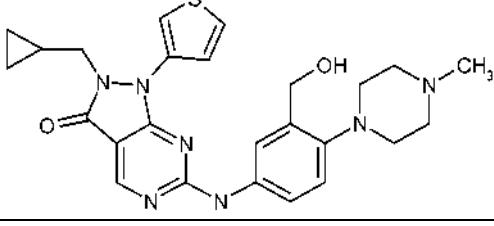
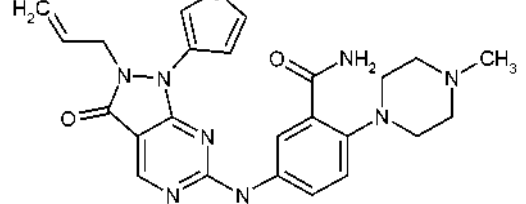
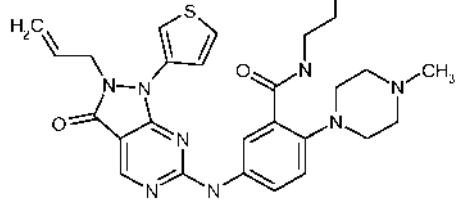
N.º de compuesto	Estructura
------------------	------------

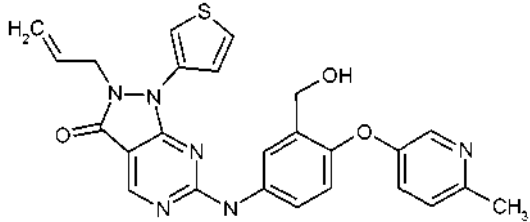
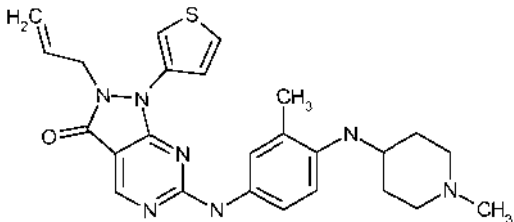
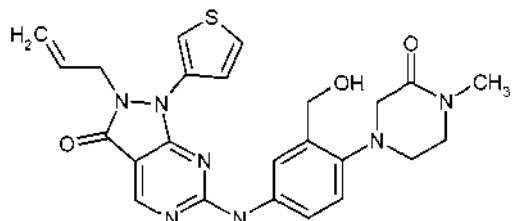
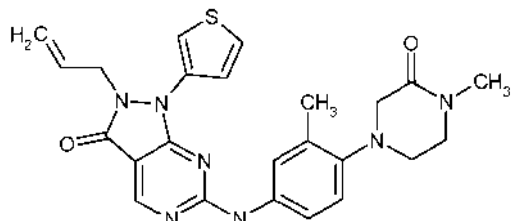
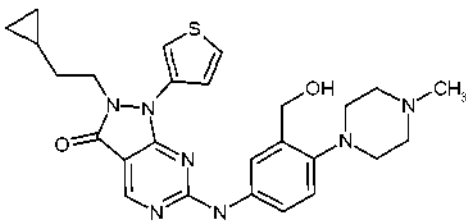
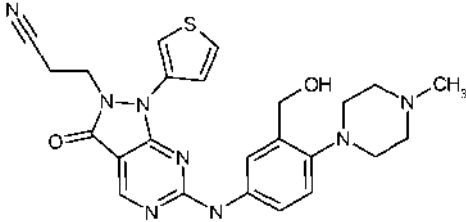
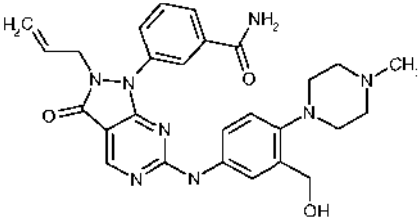
1a	
2a	
3a	
4a	
5a	
6a	
7a	

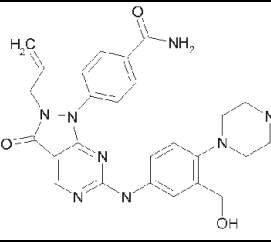
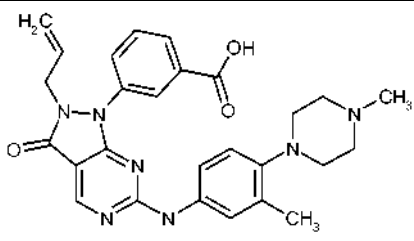
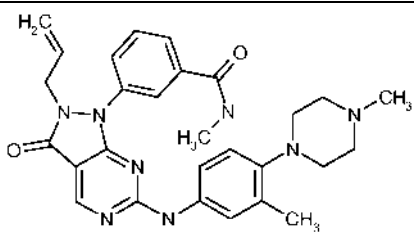
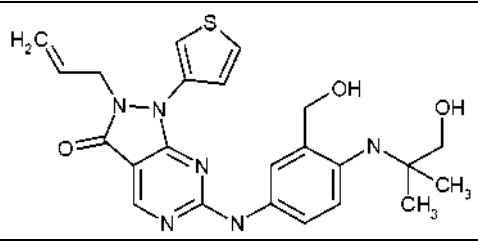
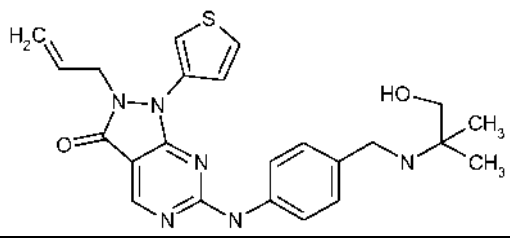
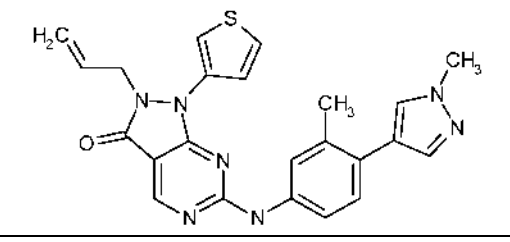
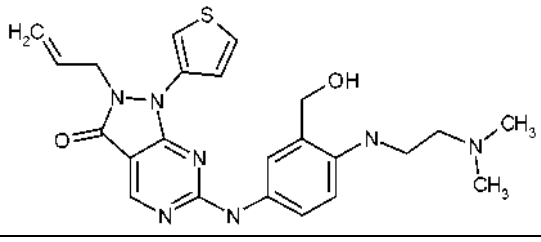
8a	
9a	
10a	
11a	
12a	
13a	
14a	

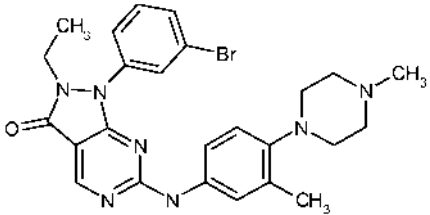
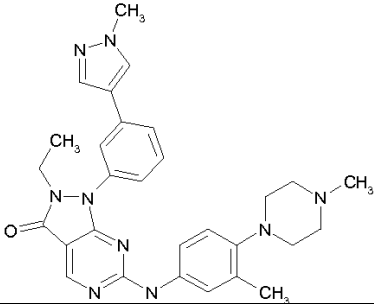
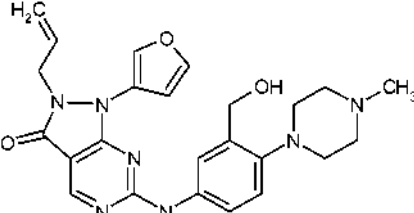
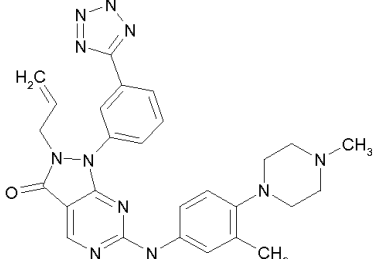
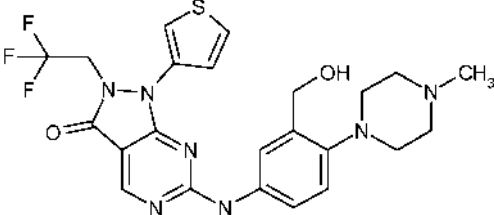
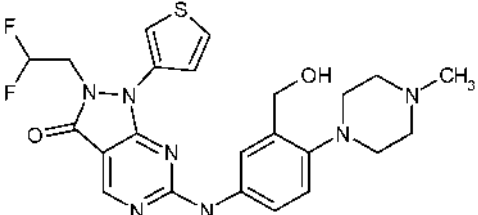
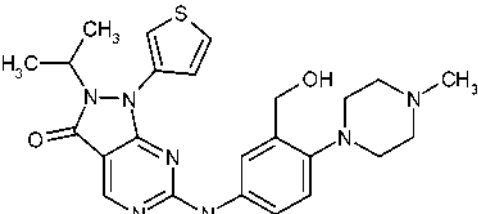
15a	
16a	
17a	
18a	
19a	
20a	
21a	

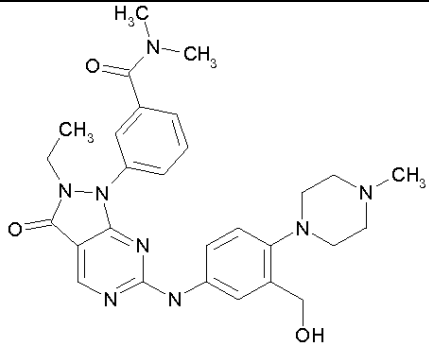
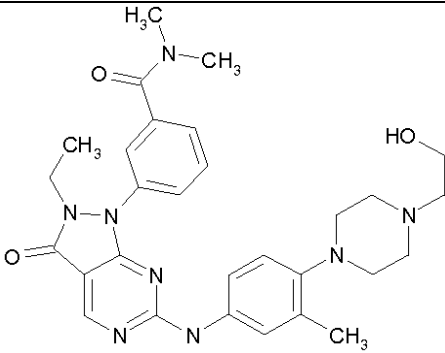
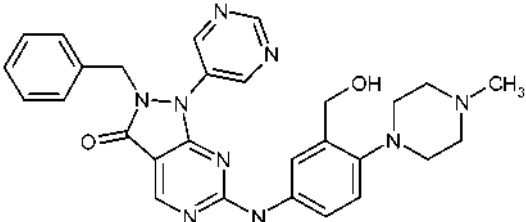
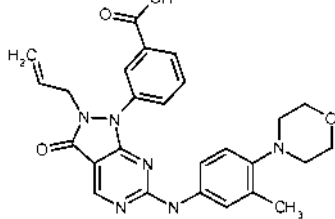
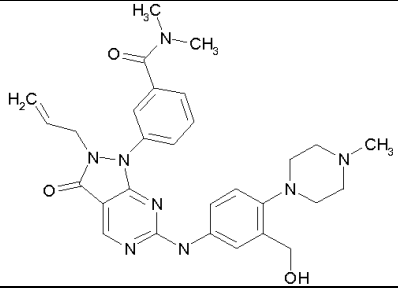
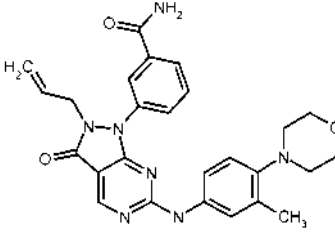
22a	
23a	
24a	
25a	
26a	
27a	
28a	

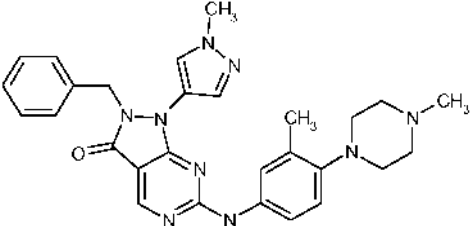
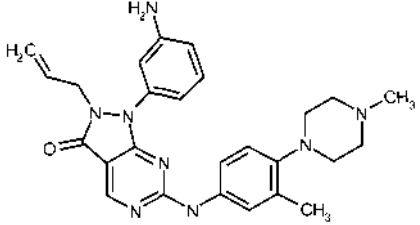
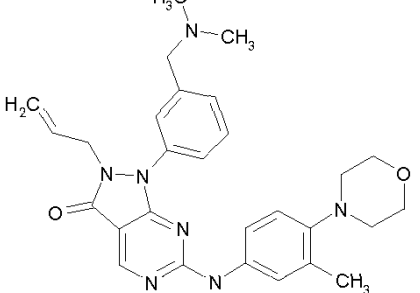
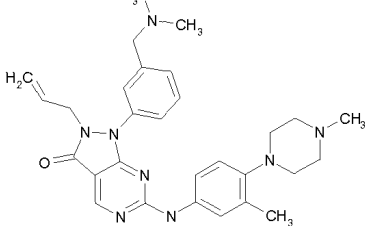
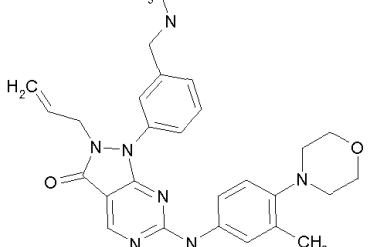
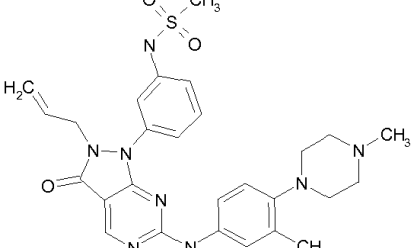
29a	 <chem>CN1CCN(C1)c2ccc(Nc3nc4c(ncn3C)C(=O)N(C4)CCS)cc2C</chem>
30a	 <chem>CN1CCN(C1)c2ccc(Nc3nc4c(ncn3C)C(=O)N(C4)CC)cc2C</chem>
31a	 <chem>CN1CCOC1c2ccc(Nc3nc4c(ncn3C)C(=O)N(C4)CCS)cc2C</chem>
32a	 <chem>CN1CCOC1c2ccc(Nc3nc4c(ncn3C)C(=O)N(C4)CCS)cc2Oc5cc(C)nc(C)c5</chem>
33a	 <chem>CN1CCN(C1)c2ccc(Nc3nc4c(ncn3C)C(=O)N(C4)CC3)cc2OCN1CCN(C1)C</chem>
34a	 <chem>CN1CCN(C1)c2ccc(Nc3nc4c(ncn3C)C(=O)N(C4)CCS)cc2C(=O)N1CCN(C1)C</chem>
35a	 <chem>CN1CCN(C1)c2ccc(Nc3nc4c(ncn3C)C(=O)N(C4)CCS)cc2C(=O)N1CCN(C1)CO</chem>

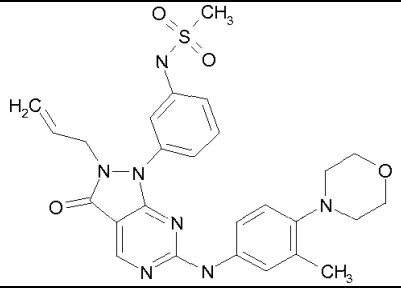
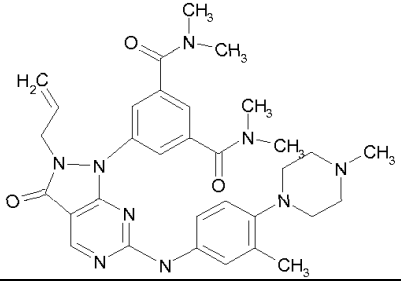
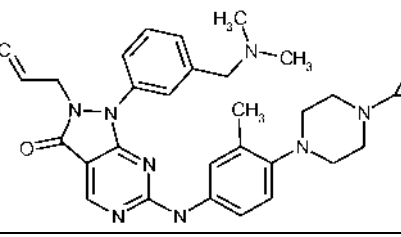
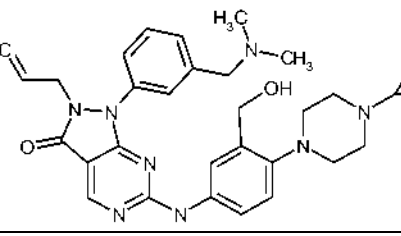
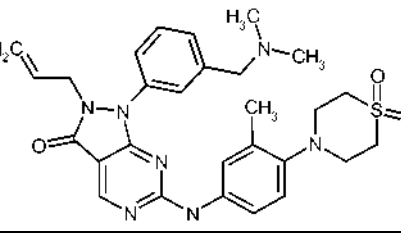
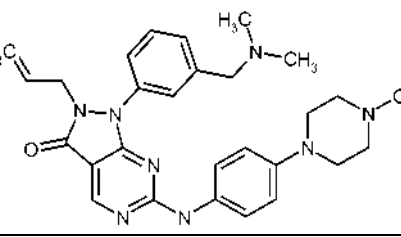
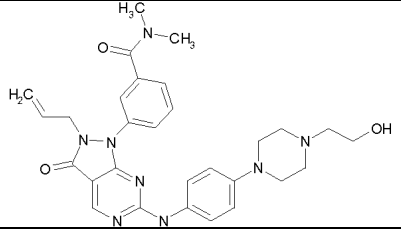
36a	
37a	
38a	
39a	
40a	
41a	
42a	

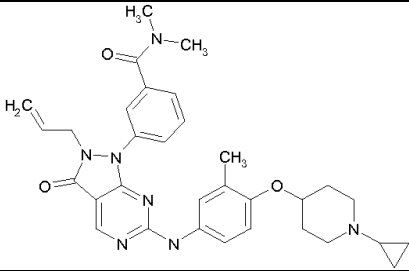
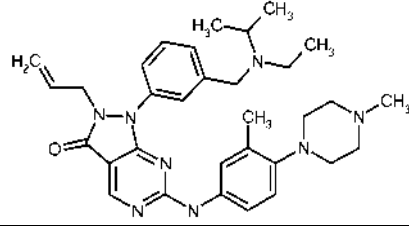
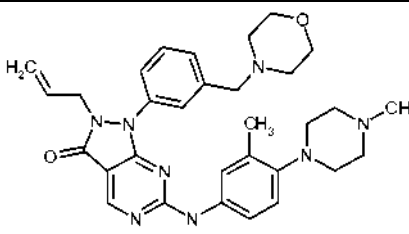
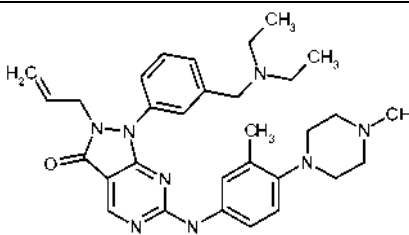
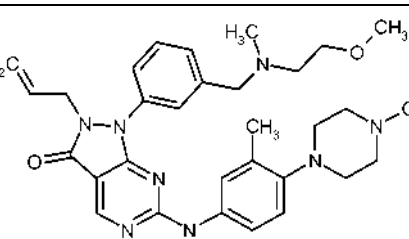
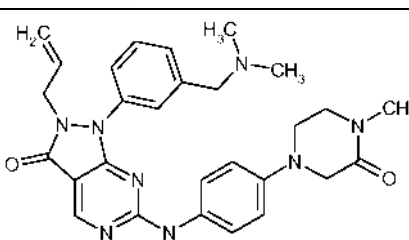
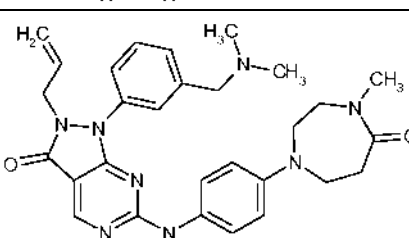
43a	
44a	
45a	
46a	
47a	
48a	
49a	

50a	
51a	
52a	
53a	
54a	
55a	
56a	

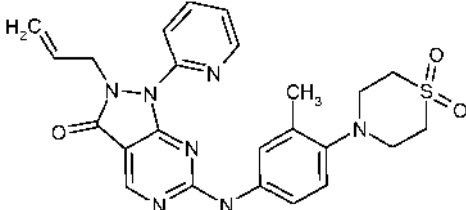
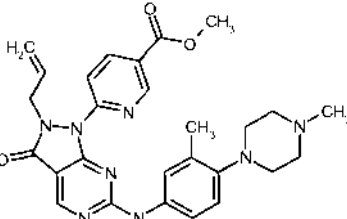
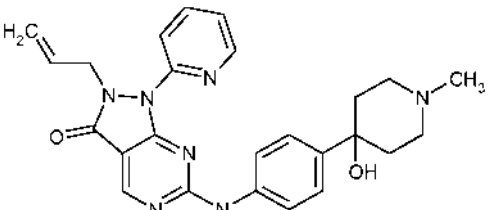
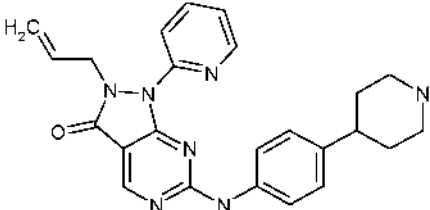
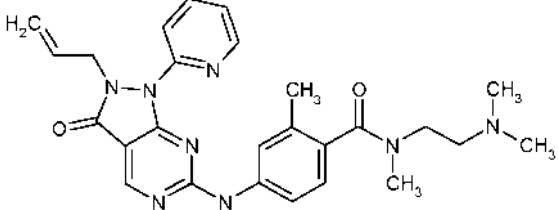
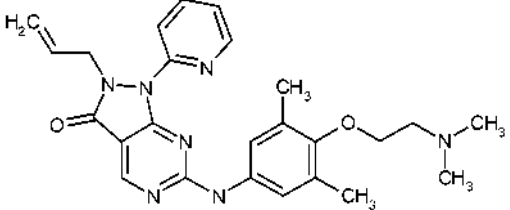
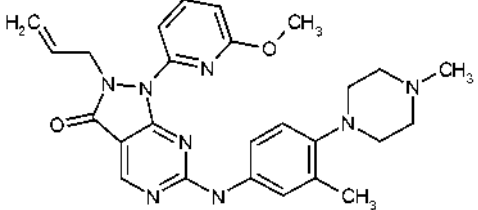
<p>57a</p>	
<p>58a</p>	
<p>59a</p>	
<p>60a</p>	
<p>61a</p>	
<p>62a</p>	

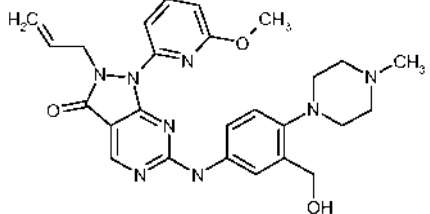
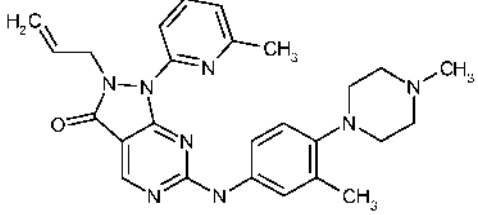
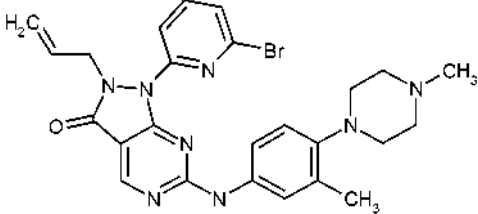
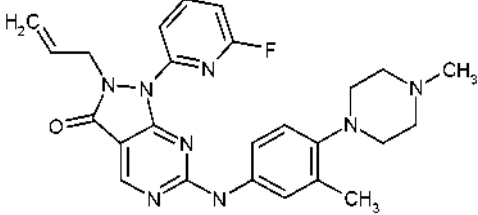
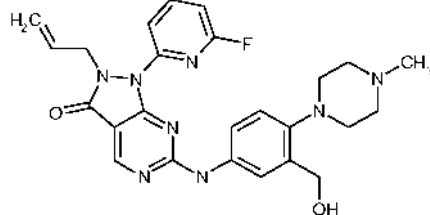
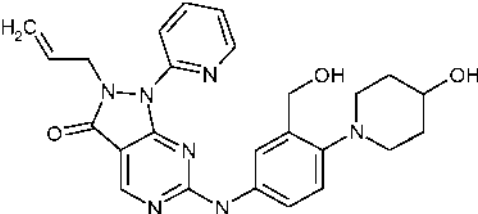
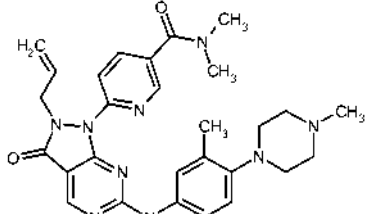
63a	
64a	
65a	
66a	
67a	
68a	

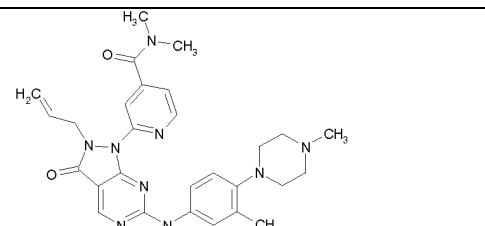
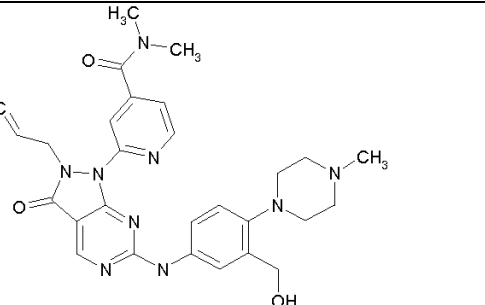
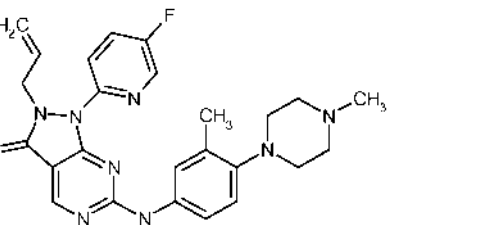
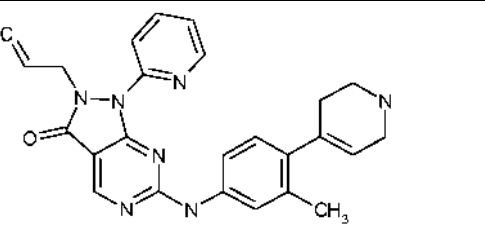
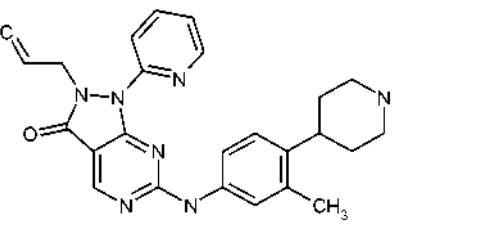
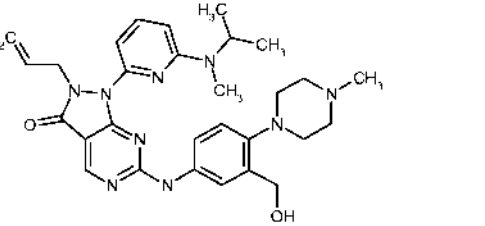
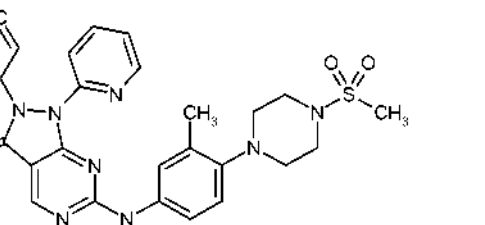
69a	
70a	
71a	
72a	
73a	
74a	
75a	

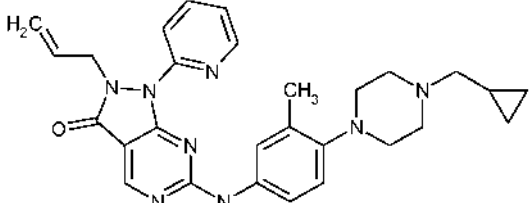
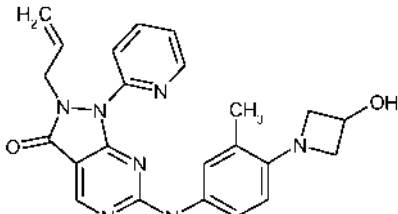
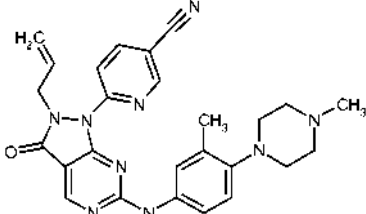
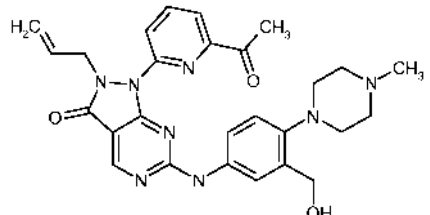
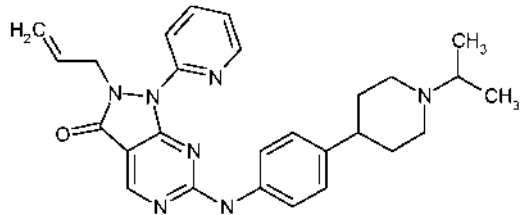
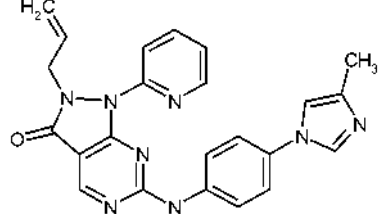
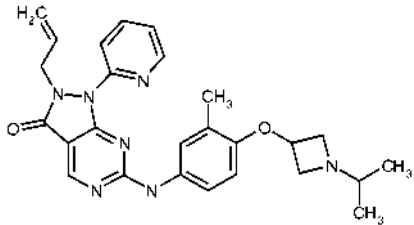
76a	
77a	
78a	
79a	
80a	
81a	
82a	

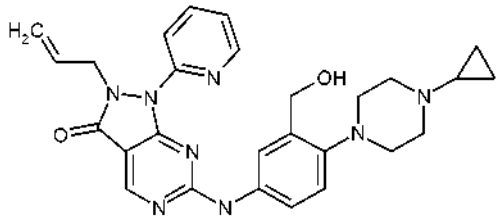
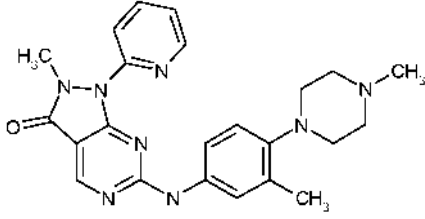
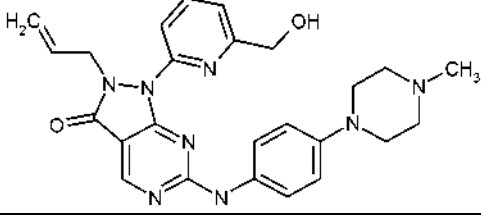
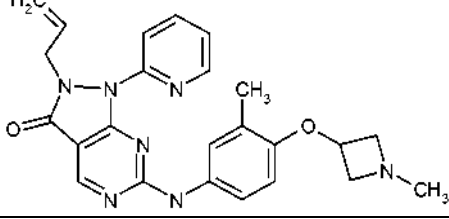
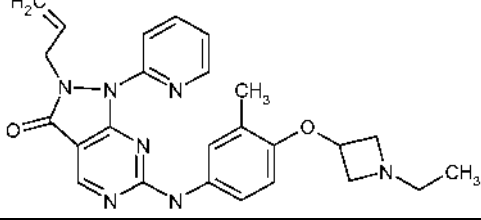
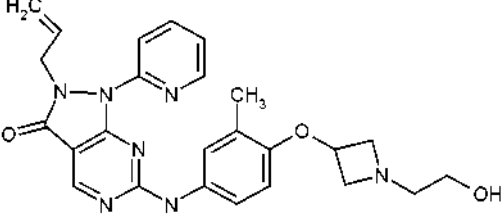
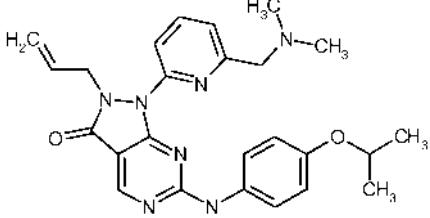
83a	
84a	
85a	
86a	
87a	
88a	
89a	

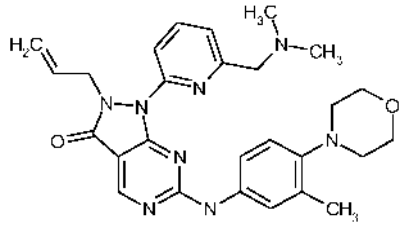
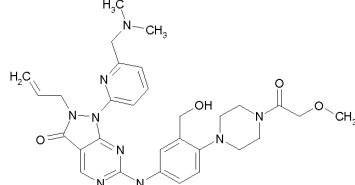
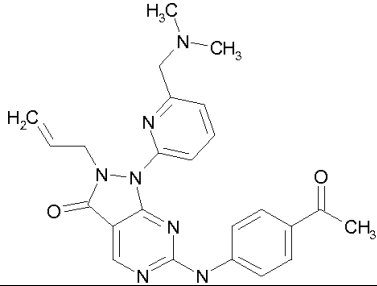
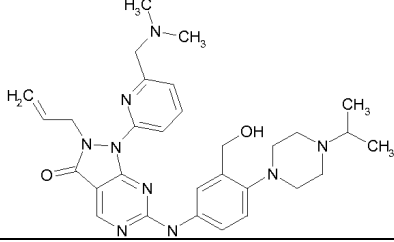
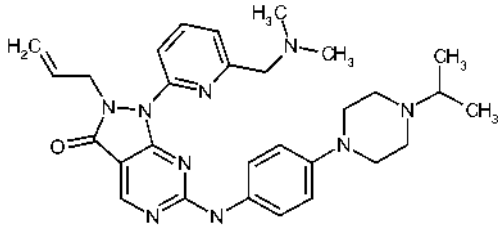
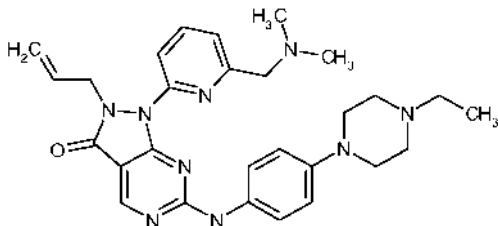
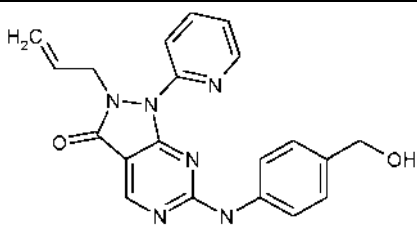
90a	
91a	
92a	
93a	
94a	
95a	
96a	

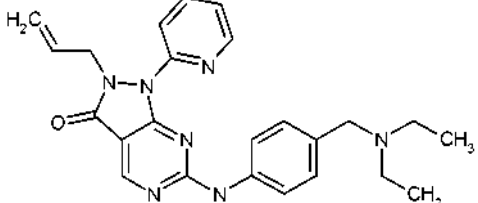
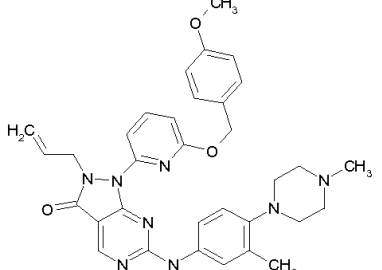
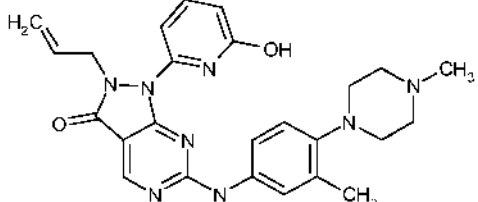
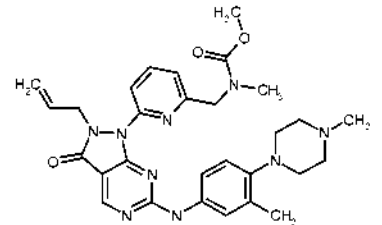
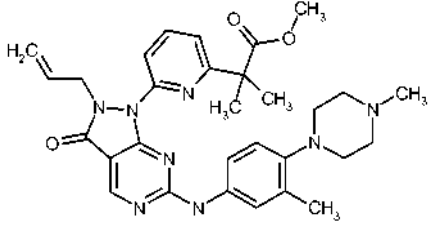
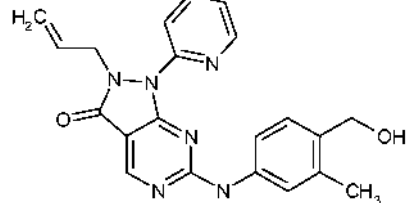
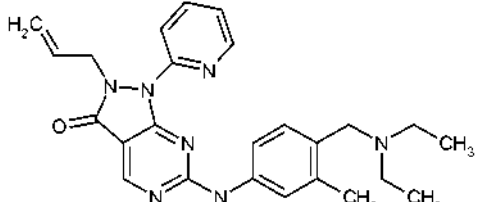
97a	
98a	
99a	
100a	
101a	
102a	
103a	

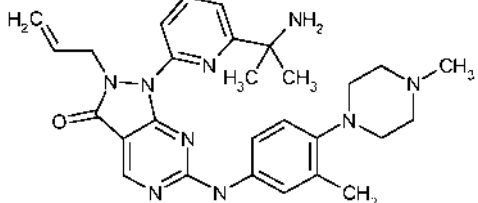
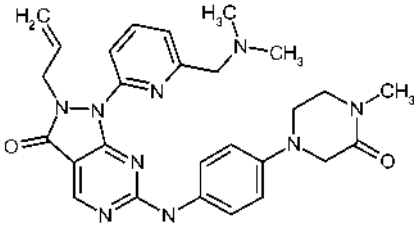
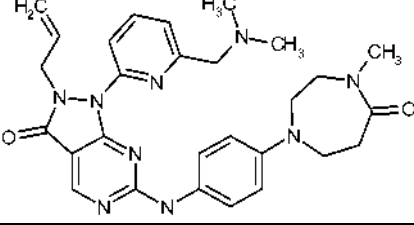
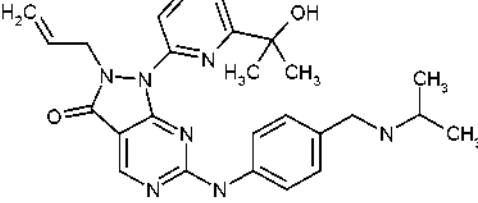
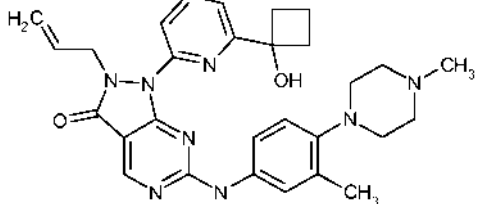
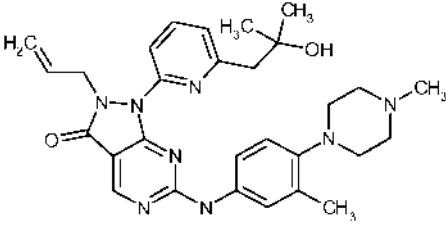
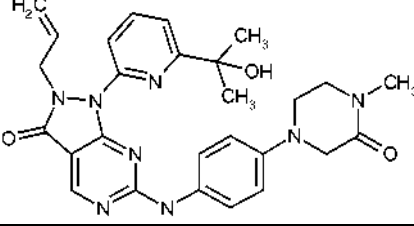
104a	
105a	
106a	
107a	
108a	
109a	
110a	

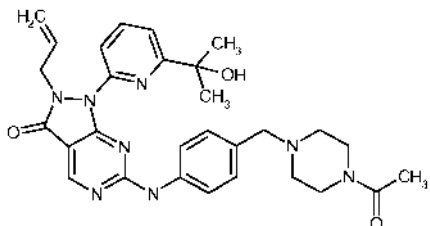
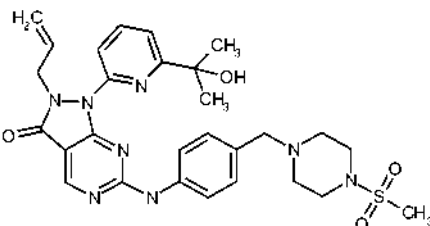
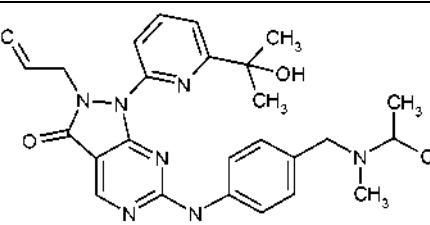
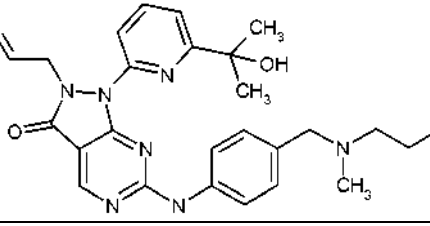
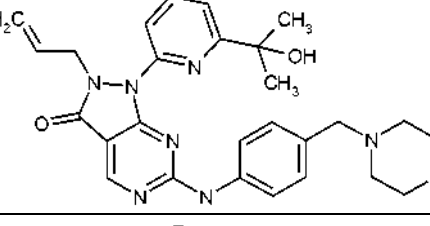
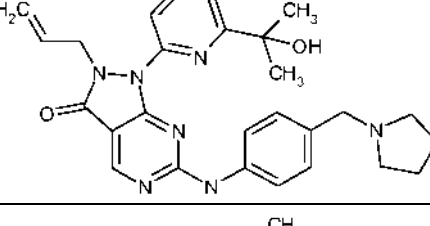
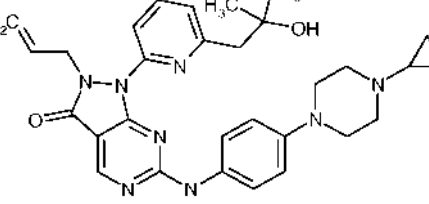
111a	
112a	
113a	
114a	
115a	
116a	
117a	

118a	
119a	
120a	
121a	
122a	
123a	
124a	

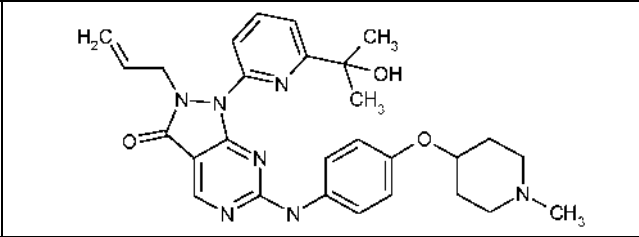
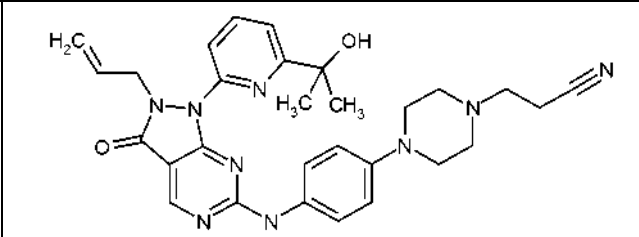
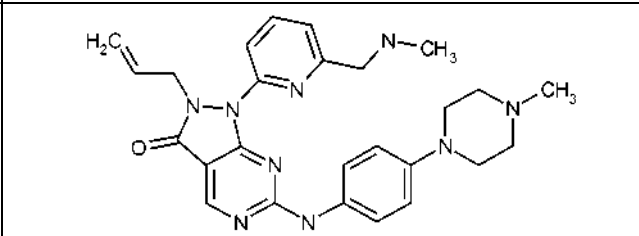
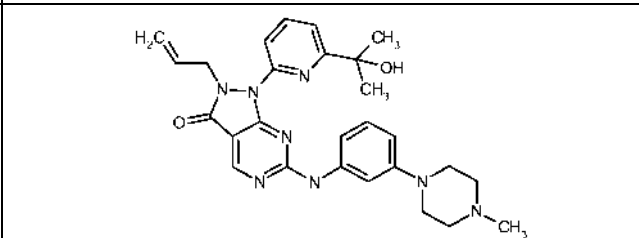
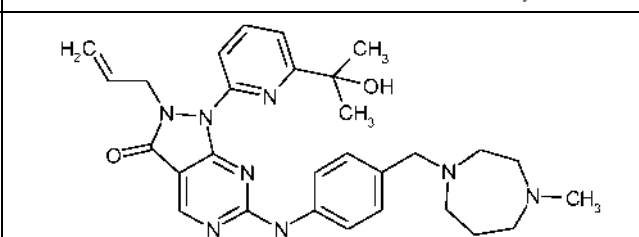
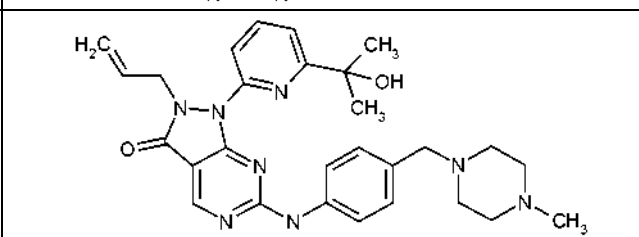
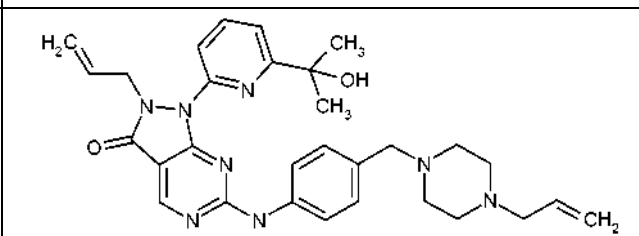
125a	
126a	
127a	
128a	
129a	
130a	
131a	

132a	
133a	
134a	
135a	
136a	
137a	
138a	

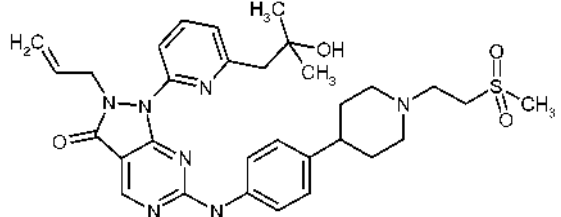
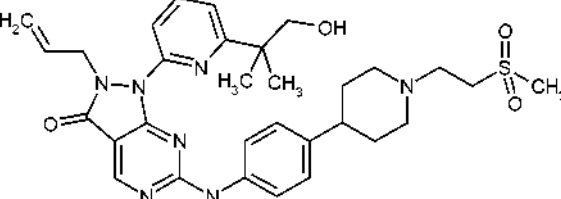
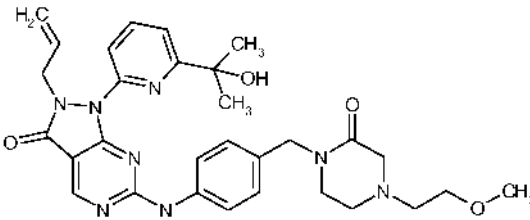
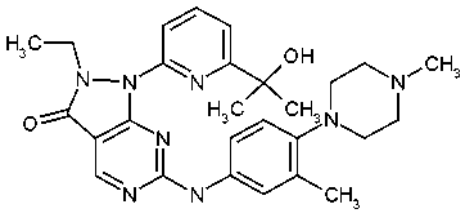
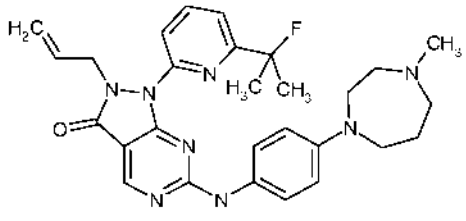
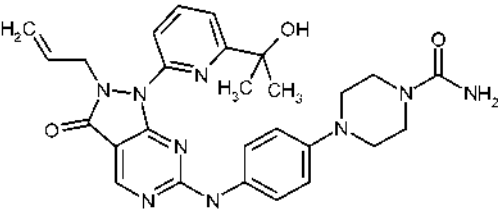
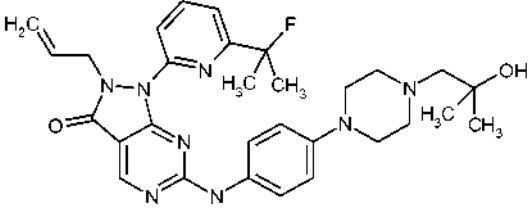
139a	
140a	
141a	
142a	
143a	
144a	
145a	

146a	
147a	
148a	
149a	
150a	
151a	
152a	

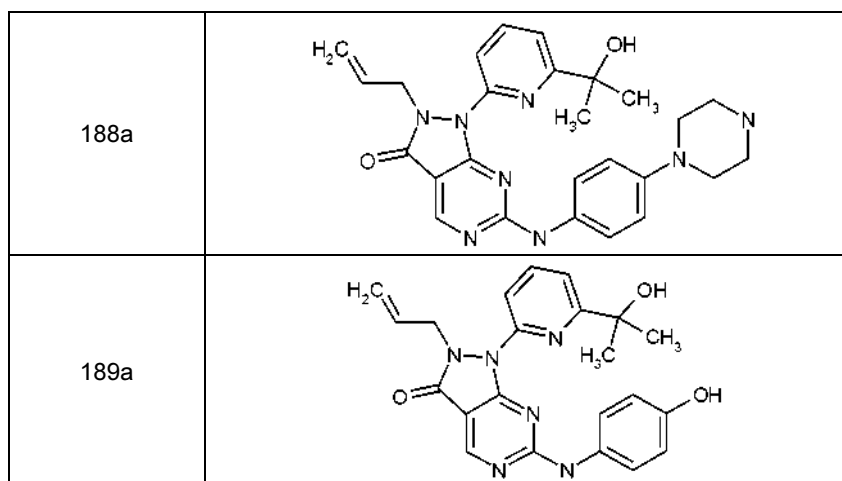
153a	
154a	
155a	
156a	
157a	
158a	
159a	

160a	
161a	
162a	
163a	
164a	
165a	
166a	

167a	
168a	
169a	
170a	
171a	
172a	
173a	

174a	
175a	
176a	
177a	
178a	
179a	
180a	

181a	<chem>C=CCN1N(C2=CC=CC=C2C(F)(C)C)C(=O)N3C=NC=C(N4=CC=CC=C4N5CCN(C)CC5)C3=O1</chem>
182a	<chem>C=CCN1N(C2=CC=CC=C2C(F)(C)C)C(=O)N3C=NC=C(N4=CC=CC=C4N5CCN(C)CC5)C3=O1C(=O)CN(C)C</chem>
183a	<chem>C=CCN1N(C2=CC=CC=C2C(F)(C)C)C(=O)N3C=NC=C(N4=CC=CC=C4N5CCN(C)CC5)C3=O1C(=O)CN(C)C</chem>
184a	<chem>C=CCN1N(C2=CC=CC=C2C(F)(C)C)C(=O)N3C=NC=C(N4=CC=CC=C4N5CCN(C)CC5)C3=O1C(=O)CN(C)C</chem>
185a	<chem>C=CCN1N(C2=CC=CC=C2C(O)C)C(=O)N3C=NC=C(N4=CC=CC=C4N5CCN(C)CC5)C3=O1</chem>
186a	<chem>C=CCN1N(C2=CC=CC=C2C(OC)C)C(=O)N3C=NC=C(N4=CC=CC=C4N5CCN(C)CC5)C3=O1</chem>
187a	<chem>C=CCN1N(C2=CC=CC=C2C(S(=O)(=O)C)C)C(=O)N3C=NC=C(N4=CC=CC=C4N5CCN(C)CC5)C3=O1</chem>



Los datos de RMN ¹H espectro de EM en los compuestos anteriores se muestran en las siguientes tablas.

N.º compuesto	RMN ¹ H (400 MHz)	IEN-EM (M+H) ⁺
1a	(CDCl ₃) δ: 8,80 (1H, s), 7,45 (1H, s a), 7,42 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,99 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,89 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,84 (3H, s), 3,89-3,96 (4H, m), 2,54-2,72 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,28 (3H, s), 1,08 (3H, t, J = 6,9 Hz).	474
2a	(CDCl ₃) δ: 8,80 (1H, s), 7,59 (1H, s a), 7,37 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,21 -7,38 (1H, m), 7,04 (2H, d, J = 9,3 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,88 (3H, s), 3,83 (2H, c, J = 6,8 Hz), 3,88-3,99 (4H, m), 3,52-3,77 (4H, m), 2,40 (3H, s), 2,27 (3H, s), 1,09 (3H, t, J = 6,8 Hz).	474
3a	(CD ₃ OD) δ: 8,79 (1H, s), 7,65 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,59-7,56 (2H, m), 7,47-7,43 (2H, m), 7,41-7,33 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,62-3,55 (2H, m), 3,39-3,24 (7H, m), 3,11-3,01 (2H, m), 2,98 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,26 (3H, s).	444
4a	(CD ₃ OD) δ: 8,78 (1H, s), 7,69-7,63 (1H, m), 7,63-7,49 (3H, m), 7,41-7,36 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,62-3,56 (2H, m), 3,38-3,24 (7H, m), 3,10-3,02 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,36 (3H, s).	448
5a	(CD ₃ OD) δ: 8,74 (1H, s), 7,62-7,55 (1H, m), 7,53-7,48 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,85-6,80 (1H, m), 6,78-6,71 (1H, m), 3,24 (3H, s), 2,95-2,89 (4H, m), 2,68-2,56 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,11 (3H, s).	460
6a	(CDCl ₃) δ: 8,79 (1H, s), 7,24-7,57 (6H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,89 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,94 (4H, t, J = 3,0 Hz), 2,55-2,70 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,30 (3H, s), 1,09 (3H, t, J = 7,8 Hz).	469
7a	(CDCl ₃) δ: 8,81 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,61-7,71 (3H, m), 7,22 -7,27 (2H, m), 7,07 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,86 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,93-2,99 (4H, m), 2,56-2,68 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,32 (3H, s), 1,07 (3H, t, J = 7,4 Hz).	450
8a	(DMSO-d ₆) δ: 8,78 (1H, s), 7,59-7,78 (1H, m), 7,29-7,45 (5H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,64-3,72 (2H, m), 2,77 (4H, t, J = 3,1 Hz), 2,40-2,55 (4H, m), 2,37 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,18 (3H, s), 0,95 (3H, t, J = 6,9 Hz).	458
9a	(DMSO-d ₆) δ: 8,78 (1H, s), 7,45-7,52 (2H, m), 7,12 (2H, s), 7,05 (1H, s), 6,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,66-3,75 (2H, m), 2,77 (4H, s a), 2,39-2,50 (4H, m), 2,34 (6H, s), 2,23 (3H, s), 2,17 (3H, s), 0,95 (3H, t, J = 7,4 Hz).	472
10a	(DMSO-d ₆) δ: 8,78 (1H, s), 7,59 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,21-7,32 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,65-3,77 (2H, m), 2,73-2,81 (4H, m), 2,38-2,55 (4H, m), 2,21 (3H, s), 2,17 (3H, s), 0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz).	500
11a	(CDCl ₃) δ: 8,78 (1H, s), 7,31-7,55 (6H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,2 Hz), 4,79 (2H, s), 3,86 (2H, c, J = 7,2 Hz), 2,87-2,94 (4H, m), 2,51 -2,70 (4H, m), 2,36 (3H, s), 2,27 (3H, s), 1,07 (3H, t, J = 7,2 Hz).	474
12a	(CDCl ₃) δ: 8,80 (1H, s), 7,53 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,2 Hz), 4,78 (2H, s), 3,86 (2H, c, J = 7,2 Hz), 2,89-2,95 (4H, m), 2,56-2,71 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,29 (3H, s), 1,07 (3H, t, J = 7,2 Hz).	474
13a	(CDCl ₃) δ: 8,80 (1H, s), 7,23-7,58 (7H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,88 (2H, c, J = 7,4 Hz), 2,90-2,98 (4H, m), 2,52-2,73 (4H, m), 2,40 (3H, s), 2,29 (3H, s), 1,08 (3H, t, J = 7,4 Hz).	444
14a	(CDCl ₃) δ: 8,81 (1H, s), 7,20-7,58 (5H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,66-5,78 (1H, m), 5,13 (1H, d, J = 9,3 Hz), 5,04 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,43 (2H, d, J = 7,6 Hz), 2,89-2,96 (4H, m), 2,53-2,73 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,29 (3H, s).	462

ES 2 609 087 T3

15a	(CDC13) δ : 8,82 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,93 (1H, s a), 7,19-7,44 (3H, m), 5,67-5,77 (1H, m), 5,15 (1H, d, J = 10,3 Hz), 5,06 (1H, d, J = 17,0 Hz), 3,12-3,21 (4H, m), 2,58-2,69 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,27 (3H, s).	463
16a	(DMSO-d6) δ : 8,79 (1H, s), 8,31 (1H, s), 7,28-7,80 (2H, m), 7,28-7,38 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,65-3,78 (2H, m), 2,75-2,82 (4H, m), 2,38-2,53 (4H, m), 2,22 (3H, s), 2,19 (3H, s), 1,39-1,49 (2H, m), 0,70 (3H, t, J = 7,3 Hz).	464
17a	(CDC13) δ : 8,88 (1H, s), 7,41-7,99 (9H, m), 7,07 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,25 (3H, s), 2,95 (4H, m), 2,64 (4H, s a), 2,38 (3H, s), 2,3 4 (3H, s).	480
18a	(CDC13) δ : 8,81 (1H, s), 7,21 -7,57 (5H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,66-5,77 (1H, m), 5,14 (1H, d, J = 9,3 Hz), 5,04 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,42 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,82-3,89 (4H, m), 2,86-2,93 (4H, s), 2,31 (3H, s).	449
19a	(CDC13) δ : 8,84 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,62 (1H, s a), 7,22-7,46 (6H, m), 7,09 (1H, s), 6,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,68-5,78 (1H, m), 5,14 (1H, d, J = 10,3 Hz), 5,05 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,43 (2H, d, J = 5,9 Hz), 2,54 (3H, s), 2,21 (3H, s).	471
20a	(CDC13) δ : 8,80 (1H, s), 7,30-8,45 (5H, m), 7,08 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,38 (3H, s), 2,96 (4H, m), 2,64 (4H, s), 2,38 (3H, s), 2,3 4 (3H, s).	464
21a	(CDC13) δ : 8,82 (1H, s), 7,18-7,66 (6H, m), 4,78 (2H, s), 3,74 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,02 (4H, s), 2,50-78 (4H, m), 2,39 (3H, s), 0,89-0,97 (1H, m), 0,38-0,44 (2H, m), 0,17-0,21 (2H, m).	492
22a	(CDC13) δ : 9,82 (1H, s a), 8,84 (1H, s), 8,42 (1H, s a), 7,77 (1H, s a), 7,64 (1H, s a), 7,44 (1H, s), 7,21-7,26 (2H, m), 5,82 (1H, s a), 5,67-5,77 (1H, m), 5,14 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,04 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,44 (2H, d, J = 5,9 Hz), 2,99~3,09 (4H, s a), 2,51-2,79 (4H, s a), 2,40 (3H, s).	491
23a	(CDC13) δ : 8,83 (1H, s), 7,21-7,78 (6H, m), 5,68-5,77 (1H, m), 5,01-5,17 (2H, m), 5,43 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,88 (2H, t, J = 3,9 Hz), 3,67 (2H, t, J = 3,9 Hz), 3,00-3,11 (4H, m), 2,55-2,83 (4H, m), 2,42 (3H, s).	535
24a	(CDC13) δ : 8,83 (1H, s), 8,24 (1H, s), 7,10-7,93 (8H, m), 6,80 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,65-5,78 (1H, m), 5,13 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,04 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,72 (2H, s), 4,42 (2H, d, J = 5,8 Hz), 2,54 (3H, s).	487
25a	(CDC13) δ : 8,74 (1H, s), 7,43-7,33 (2H, m), 7,29-7,25 (1H, m), 7,21-7,1 5 (1H, m), 7,13-7,08 (1H, m), 6,53 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,73-5,62 (1H, m), 5,09 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,03-4,97 (1H, m), 4,37 (2H, d, J = 4,7 Hz), 3,36-3,24 (1H, m), 2,89-2,7 5 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,23-2,12 (2H, m), 2,10-2,02 (5H, m), 1,60-1,45 (2H, m).	476
26a	(CDC13) δ : 8,82 (1H, s), 7,21-7,69 (5H, m), 6,93 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,66-5,77 (1H, m), 5,13 (1H, d, J = 10,0 Hz), 5,03 (1H, d, J = 16,9 Hz), 4,42 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,60 (2H, s), 3,43 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,16 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,04 (3H, s), 2,30 (3H, s).	476
27a	(CDC13) δ : 8,83 (1H, s), 7,03-7,78 (6H, m), 5,66-5,77 (1H, m), 5,13 (1H, d, J = 10,1 Hz), 5,03 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,74 (2H, s), 4,42 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,63 (2H, s), 3,41-3,47 (2H, m), 3,20-3,26 (2H, m), 3,04 (3H, s).	492
28a	(CDC13) δ : 8,92 (1H, s), 7,28-7,71 (6H, m), 4,88 (2H, s), 4,06 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,11 -3,13 (4H, m), 2,60-2,85 (4H, m), 2,4 9 (3H, s), 1,53 (2H, c, J = 7,3 Hz), 1,60-1,70 (1H, m), 1,45-1,49 (2H, m), -0,5 0,4 (2H, m).	506
29a	(CDC13) δ : 8,83 (1H, s), 7,50-7,70 (1H, m), 7,52 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,44 (1H, t, J = 3,4 Hz), 7,29-7,38 (1H, m), 7,23 (1H, d, J = 4,5 Hz), 7,1 8 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,76 (2H, s), 4,10 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,00 (4H, t, J = 4,7 Hz), 2,64 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,55-2,74 (4H, m), 2,38 (3H, s).	491
30a	(CDC13) δ : 8,82 (1H, s), 8,00 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,67-7,5 9 (2H, m), 7,52-7,47 (2H, m), 7,41 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,2 5 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,82 (2H, s), 4,30-4,18 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,07-2,99 (4H, m), 2,78-2,51 (4H, m), 2,39 (3H, s), 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz).	518
31a	(CDC13) δ : 5,70 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 5,9 Hz), 5,12 (1H, dd, J = 10,2, 1,5 Hz), 4,99 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,72 (2H, s), 4,40 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,33-4,26 (1H, m), 3,02-2,96 (4H, m), 2,72-2,51 (4H, m), 2,38 (3H, s).	515
32a	(CDC13) δ : 8,83 (1H, s), 8,02 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,58-7,50 (3H, m), 7,22-7,1 8 (1H, m), 7,17-7,08 (1H, m), 5,68 (1H, ddt, J = 1 7,1, 10,2, 5,9 Hz), 5,10 (1H, dd, J = 10,2, 1,5 Hz), 4,99 (1H, dd, J = 1 7,1, 1,5 Hz), 4,62 (2H, s), 4,45 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,05-2,99 (4H, m), 2,73-2,55 (4H, m), 2,39 (3H, s).	515
33a	(CD3OD) δ : 8,79 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,79 (1H, ddd, J = 17,2, 10,4, 5,6 Hz), 5,20 (1H, d, J = 10,4 Hz), 5,07 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,43 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,99 (3H, s), 2,92 (4H, m), 2,66 (4H, m), 2,40 (3H, s), 2,26 (3H, s).	460
34a	(CD3OD) δ : 8,81 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,71 (1H, s), 7,51 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,10 (1H, d, 8,4 Hz), 5,79 (1H, ddd, J = 1 7,2, 10,0, 5,2 Hz), 5,20 (1H, d, J = 10,0 Hz), 5,07 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,71 (2H, s), 4,44 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,00 (3H, s), 2,98 (4H, m), 2,91 (4H, m), 2,38 (3H, s).	476

ES 2 609 087 T3

35a	(CDCI3) δ : 8,79 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,06 (1H, s), 7,63-7,50 (3H, m), 7,22-7,09 (1H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,1, 9,8, 5,9 Hz), 5,08 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,97 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,41 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,22-2,80 (8H, m), 2,67 (3H, s), 2,24 (3H, s).	500
36a	(CDCI3) δ : 8,81 (1H, s), 7,86-7,85 (1H, m), 7,80-7,76 (1H, m), 7,61-7,56 (2H, m), 7,47-7,38 (1H, m), 7,36-7,30 (2H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,24-6,18 (1H, m), 5,69 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 5,9 Hz), 5,10 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,98 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,03 (3H, d, J = 4,9 Hz), 2,94-2,89 (4H, m), 2,64-2,53 (4H, m), 2,37 (3H, s), 2,25 (3H, s).	513
37a	(CDCI3) δ : 8,77 (1H, s), 7,17-7,49 (5H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,65-5,71 (1H, m), 5,12 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,06 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,63 (2H, s), 4,40 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,57 (3H, s), 1,30 (6H, s).	467
38a	(CDCI3) δ : 8,84 (1H, s), 7,20-7,60 (7H, m), 5,65-5,80 (1H, m), 5,14 (1H, d, 10,3 Hz), 5,04 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,42 (2H, d, J = 5,8 Hz), 3,67 (2H, s), 3,38 (2H, s), 1,17 (6H, s).	451
39a	(CDCI3) δ : 8,84 (1H, s), 7,24-7,71 (8H, m), 5,69-5,78 (1H, m), 5,15 (1H, d, J = 10,1 Hz), 5,04 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,43 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,96 (3H, s), 2,38 (3H, s).	444
40a	(CDCI3) δ : 8,77 (1H, s), 7,18-7,50 (5H, m), 6,65 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,65-5,78 (1H, m), 5,12 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,04 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,63 (2H, s), 4,38-3,43 (2H, m), 3,27-3,30 (2H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 2,31 (6H, s).	466
41a	(CDCI3) δ : 8,74 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,79-7,89 (2H, m), 7,19-7,70 (3H, m), 6,92 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,59-5,71 (1H, m), 5,00 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,91 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,74 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,64 (2H, s), 3,60 (2H, s), 1,32 (6H, s).	462
42a	(CDCI3) δ : 8,82 (1H, s), 7,46-7,43 (2H, m), 7,38-7,28 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,48 (1H, d, J = 1,5 Hz), 5,73 (1H, ddt, J = 17,0, 10,2, 4,4 Hz), 5,10-5,06 (2H, m), 4,60 (2H, d, J = 4,4 Hz), 3,95 (3H, s), 2,97-2,90 (4H, m), 2,69-2,53 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,29 (3H, s).	460
43a	(CDCI3) δ : 8,80 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,52-7,47 (1H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,41-7,36 (2H, m), 7,34-7,31 (2H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,87 (2H, c, J = 7,0 Hz), 2,96-2,91 (4H, m), 2,66-2,53 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,30 (3H, s), 1,07 (4H, t, J = 7,0 Hz).	522
44a	(DMSO-d6) δ : 8,85 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,05 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,59-7,77 (1H, m), 7,38-7,43 (2H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,61-5,72 (1H, m), 5,01 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,85 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,59 (2H, m), 2,93-3,01 (4H, m), 3,78-3,86 (4H, m), 2,24 (3H, s).	443
45a	(CDCI3) δ : 8,81 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,53-7,46 (3H, m), 7,39-7,29 (3H, m), 6,90-6,81 (1H, m), 3,97 (3H, s), 3,90 (3H, c, J = 7,0 Hz), 2,92-2,84 (4H, m), 2,66-2,50 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,19 (3H, s), 1,10 (4H, t, J = 7,0 Hz).	524
46a	(DMSO-d6) δ : 10,15 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,05 (1H, dd, J = 8,0, 7,8 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, s), 7,45 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,41 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,75-5,60 (1H, m), 5,54 (1H, t, J = 5,7 Hz), 5,01 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,87 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,60-4,58 (4H, m), 2,81 (4H, s), 2,45 (4H, s), 2,24 (6H, s).	487
47a	(CDCI3) δ : 8,82 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,93-7,84 (2H, m), 7,55-7,48 (1H, m), 7,33-7,24 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,19 (2H, c, J = 7,2 Hz), 2,97-2,91 (4H, m), 2,66-2,54 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,33 (3H, s), 1,07 (3H, t, J = 7,2 Hz).	461
48a	(CDCI3) δ : 8,84 (1H, s), 8,55 (1H, dd, J = 4,4, 2,0 Hz), 7,94 (1H, t, J = 7,8, 2,0 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,66-7,58 (1H, m), 7,38-7,32 (1H, m), 7,31-7,27 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,80 (2H, s), 4,19 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,05-2,99 (4H, m), 2,73-2,53 (4H, m), 2,38 (3H, s), 1,08 (3H, t, J = 7,2 Hz).	445
49a	(CD3OD) δ : 8,80 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,69 (1H, s), 7,57 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,11 (1H, J = 8,8 Hz), 5,80 (1H, ddd, J = 17,2, 10,4, 5,2 Hz), 5,19 (1H, d, J = 10,4 Hz), 5,10 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,72 (2H, s), 4,60 (2H, d, J = 5,2 Hz), 2,97 (4H, m), 2,66 (4H, m), 2,39 (3H, s).	462
50a	(CD3OD) δ : 9,38 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 11,2 Hz), 8,56 (1H, d, J = 11,2 Hz), 8,56 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,83 (1H, J = 2,0 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,78 (1H, ddd, J = 16,8, 10, 6,8 Hz), 5,09 (1H, d, J = 10 Hz), 5,00 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,79 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,78 (2H, s), 3,02 (4H, m), 2,69 (4H, m), 2,41 (3H, s).	474
51a	(CD3OD) δ : 8,78 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,73-7,66 (1H, m), 7,61 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,31 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,15-7,06 (1H, m), 6,36-6,17 (1H, m), 5,77 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 5,4 Hz), 5,14 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,04 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,52 (2H, d, J = 5,4 Hz), 3,38-3,25 (4H, m), 2,97 (3H, s), 2,96-2,88 (4H, m), 2,08 (3H, s).	524
52a	(CDCI3) δ : 8,85 (1H, s), 7,81-7,53 (1H, m), 7,50 (1H, dd, J = 5,1, 3,2 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 3,2, 1,2 Hz), 7,37-7,28 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,14 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,74 (2H, s), 4,40 (2H, c, J = 8,1 Hz), 3,00 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,86-2,44 (4H, m), 2,38 (3H, s).	520

53a	(CDCI3) δ : 8,82 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,68 (1H, s), 7,59-7,50 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,06-7,03 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,68 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,02 (1H, dd, J = 10,2, 1,5 Hz), 4,92 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,77 (2H, d, J = 6,3 Hz), 2,97-2,90 (4H, m), 2,69-2,52 (4H, m), 2,46 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,30 (3H, s).	471
54a	(CDCI3) δ : 8,84 (1H, s), 7,64-7,53 (1H, m), 7,51 (1H, dd, J = 5,1, 3,2 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,37-7,28 (1H, m), 7,22-7,14 (2H, m), 6,01 (1H, tt, J = 55,6, 4,4 Hz), 4,75 (2H, s), 4,12 (1H, td, J = 13,0, 4,2 Hz), 3,01 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,80-2,46 (4H, m), 2,39 (3H, s).	502
55a	(CDCI3) δ : 8,77 (1H, s), 7,62-7,47 (1H, m), 7,45 (1H, dd, J = 5,1, 3,2 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 3,4, 1,5 Hz), 7,34-7,28 (1H, m), 7,21-7,14 (2H, m), 4,76 (2H, s), 4,32-4,25 (1H, m), 3,00 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,78-2,47 (4H, m), 2,38 (3H, s), 1,39 (6H, d, J = 6,8 Hz).	480
56a	(DMSO-d6) (5:10,22 (1H, s), 8,87 (1H, s), 8,56 (1H, dd, J = 4,9, 1,0 Hz), 8,10-8,06 (1H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,69 (1H, s), 7,49-7,37 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,68 (1H, dd t, J = 17,1, 10,2, 5,9 Hz), 5,02 (1H, dd, J = 10,2, 1,5 Hz), 4,87 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,60 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,32 (2H, s), 3,26 (8H, s), 2,28 (3H, s).	492
57a	(CDCI3) δ : 9,10 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,85 (1H, s), 8,39 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,57-7,39 (2H, m), 7,31 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,65 (1H, ddt, J = 17,0, 10,2, 6,3 Hz), 5,01 (1H, dd, J = 10,2, 1,2 Hz), 4,92 (1H, dd, J = 17,0, 1,2 Hz), 4,86 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,99 (3H, s), 2,98-2,93 (4H, m), 2,72-2,52 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,35 (3H, s).	515
58a	(CDCI3) δ : 8,83 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,90-7,83 (2H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (1H, s), 7,48 (2H, d, J = 8,2 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,6, 10,4, 6,5 Hz), 5,02 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,92 (1H, d, J = 17,6 Hz), 4,78 (2H, d, J = 6,5 Hz), 2,84-2,80 (2H, m), 2,55-2,49 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,25-2,22 (2H, m), 1,81-1,77 (2H, m).	548
59a	(CD3OD) δ : 8,87 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,06 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,93 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 7,4, 4,9 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,80-5,70 (1H, m), 5,08 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,96 (1H, d, J = 17,8 Hz), 4,74 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,52 (2H, d, J = 12,7 Hz), 3,14 (2H, dd, J = 13,3, 10,2 Hz), 2,93-2,88 (1H, m), 2,10 (2H, d, J = 12,7 Hz), 1,98-1,87 (2H, m).	428
60a	(CDCI3) δ : 8,81 (1H, s), 7,63-7,53 (5H, m), 7,43 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,38-7,32 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,75 (2H, s), 3,87 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,15 (3H, s), 3,05-2,95 (7H, m), 2,74-2,52 (4H, m), 2,38 (3H, s), 1,07 (3H, t, J = 7,0 Hz).	531
61a	(CDCI3) δ : 8,80 (1H, s), 7,63-7,48 (4H, m), 7,46-7,33 (3H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,87 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,68 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,14 (3H, s), 2,98 (3H, s), 2,96-2,91 (4H, m), 2,76-2,67 (4H, m), 2,65 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,29 (3H, s), 1,07 (3H, t, J = 7,0 Hz).	545
62a	(CDCI3) δ : 8,85 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,86 (1H, dt, J = 4,5, 1,5 Hz), 7,65 (1H, d, J = 4,5 Hz), 6,92-7,29 (8H, m), 5,36 (2H, s), 4,75 (2H, s), 3,00-3,03 (4H, m), 2,52-2,79 (4H, m), 2,40 (3H, s).	523
63a	(CDCI3) δ : 9,17 (1H, s), 8,84-8,87 (3H, m), 7,55-7,80 (3H, s a), 7,00-7,26 (5H, m), 4,99 (2H, s), 4,77 (2H, m), 2,98-3,01 (4H, m), 2,63 (4H, s a), 2,37 (3H, s).	524
64a	(CDCI3) δ : 8,89 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,14-7,85 (3H, m), 7,63-7,16 (4H, m), 5,71 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 5,9 Hz), 5,03 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,92 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,72 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,26 (0,75H, t, J = 7,0 Hz), 3,13 (1,25H, s), 2,87 (1,75H, s), 2,62 (1,25H, t, J = 7,0 Hz), 2,34 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,04-1,90 (2H, m).	487
65a	(CDCI3) δ : 8,83 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,93-7,31 (6H, m), 5,69 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 5,9 Hz), 5,02 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,92 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,80 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,88 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,76 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,38 (6H, s), 2,30 (6H, s).	460
66a	(CDCI3) δ : 8,83 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,44 (2H, s), 7,27 (2H, s), 7,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,70 (1H, s), 5,78-5,65 (1H, m), 5,06-4,90 (2H, m), 4,81 (2H, s), 3,94 (3H, s), 2,94 (4H, s), 2,61 (4H, s), 2,39 (3H, s), 2,32 (3H, s).	487
67a	(CDCI3) δ : 8,88 (1H, s), 7,82 (1H, dd, J = 8,2, 7,8 Hz), 7,64 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,43 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,41 (1H, s), 7,24 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,80-5,70 (1H, m), 5,08 (1H, d, J = 9,2 Hz), 5,00 (1H, d, J = 18,0 Hz), 4,85-4,81 (4H, m), 3,97 (3H, s), 3,00 (3H, s), 2,67 (4H, s), 2,43 (3H, s).	503
68a	(CD3OD) δ : 8,79 (1H, s), 7,89 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,55 (1H, s), 7,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,25 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,72 (1H, ddt, J = 17,2, 10,8, 6,1 Hz), 5,04 (1H, d, J = 10,8 Hz), 4,92 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,69 (2H, d, J = 6,1 Hz), 2,91 (4H, s), 2,62 (4H, s), 2,56 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,27 (3H, s).	471
69a	(CDCI3) δ : 8,84 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,68 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,43 (1H, s), 7,40 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,04 (1H, dd, J = 10,2, 1,5 Hz), 4,99 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,81 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,01 (4H, s), 2,71 (4H, s a), 2,46 (3H, s), 2,32 (3H, s), 1,13 (1H, d, J = 6,3 Hz), 0,00 (6H, t, J = 3,4 Hz).	535

ES 2 609 087 T3

70a	(CD3OD) δ : 8,80 (1H, s), 8,12 (1H, dd, J = 15,6, 7,6 Hz), 7,87 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,56 (1H,), 7,40 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,05- 7,01 (2H, m), 5,73 (1H, ddt, J = 16,2, 10,2, 6,3 Hz), 5,06 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,98 (1H, d, J = 16,2 Hz), 4,74 (2H, d, J = 6,3 Hz), 2,93 (4H,), 2,63 (4H,), 2,36 (3H, s), 2,30 (3H, s).	475
71a	(CDCI3) δ : 8,85 (1H, s), 7,99 (1H, dd, J = 15,9, 7,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,59 (1H,), 7,52 (1H,), 7,37 (1H,), 7,22 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 5,7, 2,4 Hz), 5,75-5,60 (1H, m), 5,02 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,98 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,80 (4H,), 3,04 (4H,), 2,64 (4H,), 2,40 (3H, s).	491
72a	(CDCI3) δ : 8,85 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,83-7,95 (2H, m), 7,17-7,80 (4H,), 5,62-5,73 (1H, m), 5,60 (1H, s a), 5,02 (1H, d, J = 1 0,0 Hz), 4,91 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,76-4,81 (4H, m), 3,91 (1H, s a), 3,12-3,20 (2H, m), 2,79-2,87 (2H, m), 2,0 6-2,12 (2H, m), 1,73-1,86 (2H, m).	474
73a	(DMSO-d6) δ : 8,83 (1H, s), 8,03-7,99 (1H, m), 7,96 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,73-7,65 (2H, m), 7,52-7,45 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 9,3 Hz), 5,66 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 8,3 Hz), 5,07 (1H, dd, J = 10,2, 1,5 Hz), 4,92 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,29 (2H,), 3,73-3,69 (4H, m), 2,79-2,74 (4H, m), 2,16 (3H, s).	487
74a	(CDCI3) δ : 8,83 (1H, s), 7,62-7,49 (5H, m), 7,43 (1H, dd, J = 7,3, 1,0 Hz), 7,36-7,29 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,68 (1H, ddt, J = 1 7,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,10 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,98 (1H, d, J = 1 7,1 Hz), 4,73 (2H, s), 4,40 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,14 (3H, s), 3,04-2,96 (7H, m), 2,72-2,54 (4H, m), 2,38 (3H, s).	543
75a	(CDCI3) δ : 8,84 (1H, s), 8,58 (1H, dd, J = 2,3, 0,7 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 8,5, 2,3 Hz), 7,63-7,40 (2H, m), 7,30 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,67 (1H, ddt, J = 16,8, 10,0, 6,6 Hz), 5,03 (1H, dd, J = 10,2, 1,2 Hz), 4,95 (1H, dd, J = 1 6,8, 1,2 Hz), 4,82 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,17 (3H, s a), 3,08 (3H,), 2,99-2,89 (4H, m), 2,72-2,51 (4H, m), 2,3 9 (3H, s), 2,34 (3H, s).	528
76a	(CD3OD) δ : 8,78 (1H, s), 8,07 (1H,), 7,91 (1H,), 7,88-7,83 (1H, m), 7,61-7,56 (2H, m), 7,52-7,43 (2H, m), 7,42-7,3 6 (1H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,61 (1H, ddt, J = 17,3, 10,5, 6,3 Hz), 5,02 (1H, dd, J = 10,5, 1,2 Hz), 4,86 (1H, dd, J = 17,3, 1,2 Hz)-, 4,24 (2H,), 3,67-3,62 (4H, m), 2,72-2,68 (4H, m), 2,11 (3H, s).	486
77a	(CDCI3) δ : 8,84 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,96-7,94 (1H, m), 7,60-7,44 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 5,1, 1,2 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,1, 10,0, 6,3 Hz), 5,04 (1H, dd, J = 10,0, 1,2 Hz), 4,96 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,80 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,15 (3H, s), 2,99-2,95 (4H, m), 2,81 (3H, s), 2,68- 2,57 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,31 (3H, s).	528
78a	(CDCI3) δ : 8,85 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,95 (1H, s), 7,8 0-7,66 (1H, m), 7,52-7,46 (2H, m), 7,23-7,17 (2H, m), 5,68 (1H, ddt, J = 1 7,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,03 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,94 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,79 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,77 (2H, s), 3,16 (3H, s), 3,04-2,99 (4H, m), 2,90 (3H, s), 2,71-2,55 (4H, m), 2,38 (3H, s).	544
79a	(CDCI3) δ : 8,79 (1H, s), 8,56-8,54 (1H, m), 7,87 (1H, td, J = 7,8, 2,0 Hz), 7,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,52-7,37 (2H, m), 7,30- 7,26 (1H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,71 -4,69 (1H, m), 2,94 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,69-2,45 (6H, m), 2,39 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,23-2,1 5 (2H, m), 1,74-1,56 (2H, m), 1,26 (3H, ddd, J = 3 6,2, 20,6, 16,5 Hz).	471
80a	(CDCI3) δ : 8,83 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,91-7,85 (1H, m), 7,64-7,35 (3H, m), 7,33-7,22 (1H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,67 (1H, ddt, J = 16,8, 10,2, 6,5 Hz), 5,03 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,93 (1H, d, J = 1 6,8 Hz), 4,73 (2H, d, J = 6,5 Hz), 2,98-2,9 2 (4H, m), 2,72-2,50 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,32 (3H, s).	475
81a	(CDCI3) δ : 8,81 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,79-7,92 (2H, m), 7,18-7,70 (3H, m), 6,86 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,63-5,75 (1H, m), 5,01 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,91 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,78 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,59 (2H, s), 2,22 (3H, s), 1,30 (9H, s).	446
82a	(CD3OD) δ : 8,88 (1H, s), 8,59-8,57 (1H, m), 8,06 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,70 (1H,), 7,50-7,42 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,76 (1H, ddt, J = 16,8, 10,8, 6,3 Hz), 5,09 (1H, d, J = 1 0,8 Hz), 4,96 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,75 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,86 (2H,), 3,49 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,64 (2H,), 2,36 (3H, s).	440
83a	(CD3OD) δ : 8,87 (1H, s), 8,57-8,56 (1H, m), 8,08-8,04 (1H, m), 7,95 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,64 (1H,), 7,46-7,42 (2H, m), 7,1 9 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,76 (1H, ddt, J = 18,6, 10,2, 6,1 Hz), 5,08 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,97 (1H, d, J = 18,6 Hz), 4,75 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,49-3,45 (2H, m), 3,17-3,10 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,01-1,85 (4H, m).	442
84a	(CDCI3) δ : 8,83 (1H, s), 7,64 (1H,), 7,61 (1H, dd, J = 8,2, 7,8 Hz), 7,42-7,34 (2H, m), 7,26 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,77-5,63 (1H, m), 5,04 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,97 (1H, d, J = 15,3 Hz), 4,86-4,70 (5H, m), 3,1 0-2,91 (4H,), 2,85 (3H, s), 2,76-2,60 (4H,), 2,40 (3H, s), 1,16 (6H, d, J = 6,9 Hz).	544
85a	(CDCI3) δ : 8,85 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,90-7,84 (2H, m), 7,76-7,45 (2H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,30-7,24 (1H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 16,8, 10,2, 6,5 Hz), 5,02 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,92 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,7 8 (2H, d, J = 6,5 Hz), 3,43-3,37 (4H, m), 3,03-2,98 (4H, m), 2,86 (3H, s), 2,33 (3H, s).	521

ES 2 609 087 T3

86a	(CDCI3) δ : 8,83 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,01-7,80 (4H, m), 5,63-5,74 (1H, m), 5,02 (1H, d, J = 9,9 Hz), 4,91 (1H, d, J = 17,5 Hz), 4,79 (2H, d, J = 6,0 Hz), 2,96-2,98 (4H, m), 2,63 (4H, s a), 2,34 (3H, s), 2,32-2,382H, m), 0,89-0,99 (1H, m), 0,54 -0,59 (2H, m), 0,15-0,192H, m).	497
87a	(CDCI3) δ : 8,78 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,89 (2H, dt, J = 3,9, 8,3 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,49 (1H, s), 7,30-7,25 (3H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,33 (1H, s), 2,94 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,62 (4H, s), 2,39 (3H, s), 2,31 (3H, s), 0,95-0,89 (4H, m).	457
88a	(CDCI3) δ : 8,80 (1H, s), 8,52 (1H, dt, J = 4,8, 1,4 Hz), 7,89 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,84 (1H, dt, J = 1,7, 7,6 Hz), 7,57-7,14 (4H, m), 6,48 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,68 (1H, ddt, J = 16,8, 10,2, 6,5 Hz), 5,01 (1H, dd, J = 10,2, 1,2 Hz), 4,92 (1H, dd, J = 16,8, 1,2 Hz), 4,7 8 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,76-4,68 (1H, m), 4,24-4,19 (2H, m), 3,71-3,65 (2H, m), 2,30-2,18 (1H, m), 2,22 (3H, s).	430
89a	(CDCI3) δ : 8,83 (1H, s), 7,47 (1H, s), 6,96-7,36 (9H, m), 4,96 (2H, s), 3,92 (3H, s), 2,92 (4H, s), 2,55-2,72 (4H, s a), 2,39 (3H, s), 2,26 (3H, s).	510
90a	(CDCI3) δ : 8,80 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,32 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,27 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,74 (1H, s), 6,68 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 5,71 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,11 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 5,02 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,40 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,84 (2H, s), 2,95-2,89 (4H, m), 2,66-2,52 (4H, m), 2,37 (3H, s), 2,28 (3H, s).	471
91a	(CDCI3) δ : 8,82 (1H, s), 7,57-7,49 (1H, m), 7,47 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,43-7,32 (5H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,70 (1H, ddt, J = 17,1, 10,0, 5,9 Hz), 5,09 (1H, dd, J = 10,0, 1,5 Hz), 4,97 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,87-3,82 (4H, m), 3,51 (2H, s), 2,89-2,85 (4H, m), 2,28 (9H, s).	500
92a	(CDCI3) δ : 8,85 (1H, s), 8,76 (1H, dd, J = 2,2, 0,7 Hz), 8,25 (1H, dd, J = 8,8, 0,7 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69-7,22 (3H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,64 (1H, ddt, J = 16,8, 10,2, 6,6 Hz), 5,03 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,95 (1H, dd, J = 16,8, 1,0 Hz), 4,8 5 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,00-2,94 (4H, m), 2,75-2,50 (4H, m), 2,40 (3H, s), 2,35 (3H, s).	482
93a	(CDCI3) δ : 8,81 (1H, s), 7,47 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,43-7,32 (6H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 5,9 Hz), 5,09 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,96 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,50 (2H, s), 2,94-2,90 (4H, m), 2,65-2,55 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,27 (6H, s), 2,17 (3H, s).	513
94a.	(CDCI3) δ : 8,81 (1H, s), 7,73-7,62 (1H, m), 7,50-7,34 (6H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 5,9 Hz), 5,09 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,98 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,88 (2H, s), 3,86-3,82 (4H, m), 2,89-2,85 (4H, m), 2,50 (3H, s), 2,28 (3H, s).	486
95a	(CDCI3) δ : 8,81 (1H, s), 7,49 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,40-7,23 (6H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,10 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 5,00 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,41 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,04 (3H, s), 2,94-2,89 (4H, m), 2,66-2,55 (4H, m), 2,37 (3H, s), 2,27 (3H, s).	549
96a	(CDCI3) δ : 8,91 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 8,01 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,61 (1H, s), 7,39 (1H, s a), 7,25 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,76-5,68 (1H, m), 5,06 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,94-4,82 (3H, m), 4,82 (2H, s), 3,07 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,75 (3H, s), 2,72 (4H, s), 2,43 (3H, s).	515
97a	(CDCI3) δ : 8,86 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 4,7 Hz), 7,86 (1H, d, J = 4,3 Hz), 7,72 (1H, s), 7,51 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,25 (2H, dd, J = 4,9, 4,4 Hz), 7,1 9 (2H, d, J = 8,4 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 16,8, 10,4, 5,8 Hz), 5,02 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,92 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,7 9 (2H, d, J = 5,8 Hz), 3,06 (2H, d, J = 11,6 Hz), 2,82 (1H, septuplete, J = 6,5 Hz), 2,50-2,26 (1H, m), 1,85-1,81 (4H, m), 1,12 (6H, d, J = 6,5 Hz).	470
98a	(CD3OD) δ : 8,91 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 8,8, 8,4 Hz), 8,01 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,88 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,51 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,8, 5,2 Hz), 7,30 (1H, s), 5,76 (1H, ddd, J = 17,2, 10,4, 6,0 Hz), 5,09 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,97 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,76 (2H, d, J = 6,0 Hz), 2,29 (3H, s).	439
99a	(CDCI3) δ : 8,82 (1H, s), 8,52 (1H, td, J = 3,2, 1,7 Hz), 7,89-7,8 1 (2H, m), 7,72-7,32 (2H, m), 7,28-7,17 (2H, m), 6,55 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,68 (1H, ddt, J = 17,0, 10,3, 6,3 Hz), 5,01 (1H, dd, J = 10,3, 1,3 Hz), 4,92 (1H, dd, J = 17,0, 1,3 Hz), 4,81-4,71 (3H, m), 3,89-3,83 (2H, m), 3,12-3,06 (2H, m), 2,42 (1H, ttt, J = 6,1, 6,1, 6,1 Hz), 2,24 (3H, s), 0,99 (6H, d, J = 6,1 Hz).	482
100a	(CDCI3) δ : 8,84 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,82-7,92 (2H, m), 7,18-7,78 (4H, m), 5,63-5,72 (1H, m), 5,02 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,91 (1H, d, J = 17,3 Hz), 4,77-4,80 (4H, m), 2,98 (4H, s a), 2,83 (4H, s a), 1,62 (1H, s a), 0,43-0,59 (4H, m).	499
101a	(CDCI3) δ : 8,82 (1H, s), 7,50 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,41 (1H, s), 7,3 7 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,34-7,28 (3H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,70 (1H, ddt, J = 17,1, 10,0, 6,3 Hz), 5,11 (1H, dd, J = 10,0, 1,0 Hz), 5,00 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,42 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,87-3,83 (4H, m), 3,05 (3H, s), 2,91-2,87 (4H, m), 2,31 (3H, s).	536

ES 2 609 087 T3

102a	(CDC13) δ : 8,84 (1H, s), 8,54 (1H-1, d, J = 4,9 Hz), 7,90-7,87 (2H, m), 7,50 (1H.), 7,40 (1H.), 7,31 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,56 (3H, s), 2,96 (4H, t, J = 4,5 Hz), 2,62 (4H.), 2,39 (3H, s), 2,33 (3H, s).	431
103a	(CD3OD) δ : 8,80 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,53 (2H, m), 7,32 (1H, s), 7,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,77 (1H, ddd, J = 16,8, 10,4, 10,0 Hz), 5,16 (1H, d, J = 10,4 Hz), 5,06 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,48 (2H, d, J = 10,0 Hz), 3,16 (6H, s), 3,01 (6H, s), 2,95 (4H, m), 2,66 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,27 (3H, s).	598
104a	(CDC13) δ : 8,81 (1H, s), 7,47 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,43-7,29 (4H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,75-5,64 (1H, m), 5,09 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,96 (1H, dd, J = 17,1,1,0 Hz), 4,39 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,51 (2H, s), 2,86 (4H, t, J = 4,4 Hz), 2,82-2,74 (4H, m), 2,28 (6H, s), 1,74-1,66 (1H, m), 0,52-0,43 (4H, m).	539
105a	(CDC13) δ : 8,82 (1H, s), 7,66-7,55 (1H, m), 7,46 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,45-7,40 (1H, m), 7,32 (2H, t, J = 9,0 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,75-5,64 (1H, m), 5,10 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,97 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,74 (2H, s), 4,39 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,51 (2H, s), 2,93 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,88-2,69 (4H, m), 2,25 (6H, s), 1,71-1,68 (1H, m), 0,53-0,42 (4H, m).	555
106a	(CDC13) δ : 8,83 (1H, s), 7,61-7,33 (6H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,75-5,64 (1H, m), 5,10 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,96 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,51 (2H, s), 3,38 (4H, t, J = 5,1 Hz), 3,20 (4H, t, J = 5,1 Hz), 2,27 (6H, s).	548
107a	(CDC13) δ : 8,80 (1H, s), 7,48-7,33 (6H, m), 6,87 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,80-5,60 (1H, m), 5,09 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,97 (1H, dd, J = 17,1,1,5 Hz), 4,38 (1H, d, J = 5,9 Hz), 3,51 (2H, s), 3,18 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,60 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,37 (3H, s), 2,28 (6H, s).	499
108a	(CDC13) δ : 8,83 (1H, s), 7,86 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,40 (1H.), 7,22 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 5,71 (1H, ddt, J = 16,8, 10,2, 5,9 Hz), 5,06 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,96 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,81 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,71 (1H, d, J = 5,9 Hz), 3,23 (4H.), 3,14 (1H, t, J = 5,5 Hz), 2,64 (4H.), 2,40 (3H, s).	473
109a	(CDC13) δ : 8,80 (1H, s), 7,39-7,58 (6H, m), 6,89 (2H, d, J = 8,1 Hz), 5,62-5,77 (1H, m), 5,10 (1H, d, J = 9,9 Hz), 4,99 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,40 (2H, d, J = 5,8 Hz), 3,69 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,190-03,28 (4H, m), 3,14 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,68-3,74 (4H, m), 2,65 (2H, t, J = 5,9 Hz).	543
110a	(CDC13) δ : 8,80 (1H, s), 7,26-7,68 (6H, m), 6,80 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,65-5,75 (1H, m), 5,09 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,99 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,31 (1H, s a), 3,12 (3H, s), 2,85-2,99 (5H, m), 2,51 (2H, s a), 2,21 (3H, s), 1,92-2,01 (2H, m), 1,77-1,89 (2H, m), 1,62-1,70 (1H, m), 0,42-0,53 (4H, m).	568
111a	(CD3OD) δ : 8,81 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,56 (1H, s), 7,42 (1H, dd, 8,0, 4,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,60 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,75 (1H, ddd, J = 16,8, 10,4, 6,0 Hz), 5,07 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,95 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,81 (1H, m), 4,74 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,87 (1H, m), 3,28 (1H, m), 2,67 (3H, s), 2,49 (3H, s).	444
112a	(CD3OD) δ : 8,80 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,03 (1H, dd, 8,0, 8,0 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,56 (1H, s), 7,41 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,73 (1H, ddd, J = 17,2, 10,0, 6,4 Hz), 5,65 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,94 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,83 (1H, m), 4,73 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,83 (1H, m), 3,22 (1H, m), 2,63 (2H, c, J = 7,2 Hz), 2,39 (3H, s), 1,05 (3H, t, J = 7,2 Hz).	458
113a	(CD3OD) δ : 8,80 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,56 (1H, s), 7,41 (1H, dd, J = 8,0, 4,8 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,74 (1H, ddd, J = 16,8, 10,0, 6,0 Hz), 5,07 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,95 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,83 (1H, m), 4,73 (1H, d, J = 6,0 Hz), 3,91 (1H, m), 3,63 (1H, t, J = 5,6 Hz), 3,29 (1H, m), 2,74 (1H, t, J = 5,6 Hz), 2,04 (3H, s).	474
114a	(CDC13) δ : 8,82 (1H, s), 8,54 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 7,91-7,84 (2H, m), 7,67-7,44 (1H, m), 7,33-7,23 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,3 Hz), 4,21 (2H, d, J = 7,3 Hz), 2,95 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,72 -2,50 (4H, m), 2,49-2,40 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,33 (3H, s), 1,90-1,69 (4H, m), 1,65-1,53 (2H, m).	485
115a	(CDC13) δ : 8,78 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,87-7,82 (1H, m), 7,81-7,75 (1H, m), 7,67-7,41 (2H, m), 7,40-7,10 (3H, m), 7,10-6,95 (3H, m), 4,42 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,96 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,82 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,75-2,50 (4H, m), 2,40 (3H, s), 2,33 (3H, s).	521
116a	(CDC13) δ : 8,83 (1H, s), 7,87-7,77 (2H, m), 7,52 (1H, s), 7,34 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,68 (1H, ddt, J = 16,8, 10,2, 6,3 Hz), 5,01 (1H, dd, J = 10,2, 1,5 Hz), 4,89 (1H, dd, J = 16,8, 1,2 Hz), 4,81 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,86 (4H, t, J = 4,4 Hz), 3,65 (2H, s), 2,90 (4H, t, J = 4,4 Hz), 2,35 (6H, s), 2,34 (3H, s).	501

ES 2 609 087 T3

117a	(CDCI3) δ : 8,82 (1H, s), 7,81 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,68 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,00 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,89 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,80 (2H, dd, J = 6,3, 0,5 Hz), 4,53 (1H, septuplete, J = 5,9 Hz), 3,63 (2H, s), 2,3 4 (6H, s), 1,35 (6H, d, J = 5,9 Hz).	460
118a	(CDCI3) δ : 8,85 (1H, s), 7,89 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,71-7,66 (1H, m), 7,42 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,74-5,62 (1H, m), 5,01 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,89 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,85-4,71 (2H, m), 4,80 (2H, s), 4,16 (2H, s), 3,87-3,74 (2H, m), 3,74-3,65 (2H, m), 3,63 (2H, s), 3,46 (3H, s), 2,99-2,93 (4H, m), 2,34 (6H, s).	588
119a	(CDCI3) δ : 8,91 (1H, s), 7,99-7,90 (3H, m), 7,77-7,70 (3H, m), 7,49 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,80-5,60 (1H, m), 5,03 (1H, dd, J = 10,0, 1,2 Hz), 4,91 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,80 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,69 (2H, s), 3,49 (2H, s), 2,62 (3H, s), 2,38 (3H, s).	444
120a	(CDCI3) δ : 8,84 (1H, s), 7,87 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,61-7,55 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,37-7,3 4 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,71-5,63 (1H, m), 5,00 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,88 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,84-4,77 (4H, m), 3,61 (2H, s), 3,02 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,83-2,64 (4H, m), 2,33 (3H, s), 1,11 (3H, d, J = 6,3 Hz).	558
121a	(CDCI3) δ : 8,82 (1H, s), 7,47-7,23 (6H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,75-5,64 (1H, m), 5,09 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,96 (1H, d, J = 16,6 Hz), 4,39 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,62 (2H, s), 3,05-2,96 (1H, m), 2,91 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,67-2,43 (6H, m), 2,38 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,03 (6H, d, J = 6,3 Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz).	555
122a	(CDCI3) δ : 8,90-8,70 (1H, m), 7,47 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,43-7,29 (5H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,75-5,64 (1H, m), 5,09 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,96 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,38 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,70 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,56 (2H, s), 2,92 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,71-2,52 (4H, m), 2,51-2,43 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,26 (3H, s).	555
123a	(CDCI3) δ : 8,81 (1H, s), 7,27-7,46 (6H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,62-5,75 (1H, m), 5,07 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,95 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,62 (2H, s), 2,90 (4H, t, J = 4,5 Hz), 2,50-2,63 (4H, m), 2,54 (4H, c, J = 7,1 Hz), 2,36 (3H, s)-, 2,25 (3H, s), 1,04 (6H, t, J = 7,1 Hz).	541
124a	(CDCI3) δ : 8,82 (1H, s), 7,82 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,92 (1H, d, J = 9,3 Hz), 5,73-5,63 (1H, m), 5,00 (1H, dd, J = 10,0, 1,2 Hz), 4,89 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,80 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,63 (2H, s), 3,23 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,72-2,63 (4H, m), 2,52 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,33 (6H, s), 1,16 (3H, t, J = 7,3 Hz).	514
125a	(CDCI3) δ : 8,87-8,76 (1H, m), 7,82 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,74-5,62 (1H, m), 5,00 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,89 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,80 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,6 3 (2H, s), 3,32-3,20 (4H, m), 2,90-2,70 (4H, m), 2,34 (6H, s), 1. 1 6 (6H, d, J = 5,9 Hz).	528
126a	(CDCI3) δ : 8,81 (1H, s), 7,81-7,63 (1H, m), 7,48-7,28 (5H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,75-5,64 (1H, m), 5,09 (1H, dd, J = 10,7, 1,0 Hz), 4,97 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,40 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,63 (2H, s), 3,52 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,33 (3H, s), 2,91 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,67-2,49 (4H, m), 2,63 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,37 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,26 (3H, s).	557
127a	(CDCI3) δ : 8,86 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,90-7,85 (2H, m), 7,61 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, s), 7,35 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,19-7,16 (1H, m), 5,67 (1H, ddt, J = 17,2, 10,0, 6,4 Hz), 5,03 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,93 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,79 (2H, d, J = 6,4 Hz). E	375
128a	(CDCI3) δ : 8,86 (1H, s), 8,53 (1H, td, J = 1,5, 4,9 Hz), 7,88 (2H, d, J = 2,9 Hz), 7,71 (1H, s), 7,55 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,25 (1H, t, J = 4,4 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,1, 10,0, 6,3 Hz), 5,02 (1H, dd, J = 10,0, 1,2 Hz), 4,92 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,79 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,56 (2H, s), 2,54 (4H, c, J = 7,2 Hz), 1,06 (7H, t, J = 7,1 Hz).	430
129a	(CDCI3) δ : 8,83 (1H, s), 7,74 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,52 (1H, s), 7,4 1 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,90 (2H, dd, J = 6,6, 2,2 Hz), 6,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,65 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 5,9 Hz), 5,30 (2H, s), 5,01 (1H, dd, J = 10,2, 1,5 Hz), 4,89 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,66 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,80 (3H, s), 2,93 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,59 (4H, s), 2,38 (3H, s), 2,31 (3H, s).	593
130a	(DMSO-d6) δ : 8,83 (1H, s), 7,85 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,70 (1H, s a), 7,41 (1H, dd, J = 9,0, 2,2 Hz), 7,27 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,62 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,67 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 5,9 Hz), 5,03 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,90 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,56 (2H, s), 3,32 (4H, s), 2,89 (4H, s), 2,49 (3H, s), 2,22 (3H, s).	473
131a	(CDCI3) δ : 8,83 (1H, s), 8,03-7,79 (3H, m), 7,51 (1H, s), 7,33 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,18-6,98 (2H, m), 5,71-5,66 (1H, m), 5,0 1 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,91 (1H, d, J = 17,6 Hz), 4,80 (1H, d, J = 6,3 Hz), 4,61, 4,57 (2H, s), 3,76, 3,72 (3H, s), 3,04-2,95 (7H, m), 2,66 (4H, s), 2,41 (3H, s), 2,32 (3H, s).	588

ES 2 609 087 T3

132a	(CDCI3) δ : 8,83 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,80 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,52 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,31 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 7,3, 1,0 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,69-5,59 (1H, m), 4,98 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,90-4,84 (3H, m), 3,70 (3H, s), 2,95 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,61 (3H, s), 2,38 (4H, s), 2,33 (3H, s), 1,63 (6H, s).	557
133a	(CDCI3) δ : 8,84 (1H, s), 8,55 (1H, td, J = 3,2, 1,6 Hz), 7,89 (2H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 7,52 (2H, s), 7,38-7,27 (3H, m), 5,69 (1H, d dt, J = 17,1, 10,1, 6,3 Hz), 5,02 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,92 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,79 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,69 (2H, s), 2,39 (3H, s), 1,27 (0H, d, J = 6,8 Hz), 0,00 (5H, t, J = 3,2 Hz).	389
134a	(CDCI3) δ : 8,85 (1H, s), 8,54-8,52 (1H, m), 7,94-7,85 (2H, m), 7,49 (2H, s), 7,29 (2H, s), 7,26-7,23 (1H, m), 5,69 (1H, dd t, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,02 (4H, d, J = 10,2 Hz), 4,92 (4H, d, J = 17,1 Hz), 4,79 (4H, d, J = 6,3 Hz), 3,50 (2H, s), 2,52 (4H, c, J = 7,0 Hz), 2,38 (3H, s), 1,04 (7H, t, J = 7,1 Hz).	444
135a	(CDCI3) δ : 8,84 (1H, s), 7,82 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,50 (1H, s), 7,40 (2H, dd, J = 7,3, 1,0 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,68 (1H, ddt, J = 17,1, 10,0, 6,3 Hz), 5,01 (1H, dd, J = 10,0, 1,2 Hz), 4,90 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,83 (2H, d, J = 6,3 Hz), 2,98 (4H, t, J = 4,4 Hz), 2,67 (4H, s), 2,43 (3H, s), 2,32 (3H, s), 1,54 (6H, s).	514
136a	(CDCI3) δ : 8,81 (1H, s), 7,59-7,31 (6H, m), 6,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,75-5,63 (1H, m), 5,11 (1H, d, J = 1,0 Hz), 5,09 (2H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,97 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,83 (2H, s), 3,50-3,38 (6H, m), 3,04 (3H, s), 2,45- 2,21 (6H, m).	513
137a	(CDCI3) δ : 8,82 (1H, s), 7,84 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,88 (2H, d, J = 9,3 Hz), 5,74-5,63 (1H, m), 5,01 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,89 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,80 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,87 (2H, s), 3,66 (2H, s), 3,52-3,45 (4H, m), 3,05 (3H, s), 2,36 (6H, s).	514
138a	(CDCI3) δ : 8,81 (1H, s), 7,49-7,40 (6H, m), 7,34 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,75-5,63 (1H, m), 5,09 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,97 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,38 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,59-3,51 (4H, m), 3,44-3,38 (4H, m), 3,04 (3H, s), 2,82-2,78 (2H, m), 2,30 (6H, s).	527
139a	(CDCI3) δ : 8,82 (1H, s), 7,83 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,74-5,62 (1H, m), 5,01 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,89 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,79 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,64 (2H, s), 3,59-3,55 (2H, m), 3,47-3,42 (4H, m), 3,05 (3H, s), 2,85-2,81 (2H, m), 2,35 (6H, s).	528
140a	(CDCI3) δ : 8,85 (1,0H, s), 7,82 (1,0H, t, J = 7,8 Hz), 7,74 (1,0H, d, J = 7,8 Hz), 7,59 (1,0H, s), 7,52 (2,0H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 (2,0H, d, J = 8,3 Hz), 7,34 (1,0H, d, J = 7,3 Hz), 5,70 (1,0H, ddt, J = 16,8, 10,5, 5,9 Hz), 5,04 (1,0H, dd, J = 10,5, 0,7 Hz), 4,93 (1,0H, dd, J = 16,8, 1,2 Hz), 4,75 (2,0H, d, J = 5,9 Hz), 3,92 (1,0H, s), 3,57 (2,0H, s), 2,99-2,93 (1,0H, m), 1,13 (3,0H, d, J = 6,3 Hz), 1,10 (3,0H, d, J = 6,8 Hz).	474
141a	(CDCI3) δ : 8,84 (1H, s), 7,93 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,80 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,51 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,46 (1H, s), 7,37 (1H, s), 7,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,70 (1H, tdd, J = 6,3, 16,6, 10,0 Hz), 5,05 (1H, dd, J = 10,0, 1,7 Hz), 4,94 (1H, dd, J = 16,6, 1,5 Hz), 4,74 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,14 (1H, s), 3,01 (4H, s), 2,57-2,43 (4H, m), 2,32 (3H, s), 2,14-2,06 (1H, m), 1,97-1,85 (1H, m).	527
142a	(CDCI3) δ : 8,84 (1H, s), 7,80 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,64 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,35 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,09 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,77-5,64 (1H, m), 5,11-4,95 (2H, m), 4,65 (2H, s), 2,98 (6H, s), 2,67 (4H, s), 2,43 (3H, s), 2,32 (3H, s), 1,24 (6H, s).	529
143a	(CDCI3) δ : 8,83 (1H, s), 7,87 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,74 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,88 (2H, d, J = 9,3 Hz), 5,76-5,65 (1H, m), 5,05 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,93 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,74 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,06-3,95 (1H, m), 3,87 (2H, s), 3,52-3,45 (4H, m), 3,06 (3H, s), 1,59 (6H, s).	515
144a	(CDCI3) δ : 8,87 (1H, s), 7,89 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,76-5,66 (1H, m), 5,05 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,94 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,75 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,95 (1H, s), 3,63 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,52 (2H, s), 3,47 (2H, t, J = 4,9 Hz), 2,48-2,40 (4H, m), 2,09 (3H, s), 1,59 (6H, s).	543
145a	(CDCI3) δ : 8,87 (1H, s), 7,90 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,38 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,3 Hz), 5,76-5,66 (1H, m), 5,05 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,94 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,75 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,93 (1H, s), 3,54 (2H, s), 3,29-3,22 (4H, m), 2,79 (3H, s), 2,60- 2,54 (4H, m), 1,59 (6H, s).	579
146a	(CDCI3) δ : 8,86(s, 1H), 7,90(t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,78(d, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,55(d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,36(d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,32(d, 2H, J = 8,3 Hz), 5,71 (ddt, 1H, J = 17,1, 10,2, 5,9 Hz), 5,05(d, 1 H, J = 10,2 Hz), 4,94(d, 1H, J = 17,1 Hz), 4,75(d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,94(, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,91 (t, 1H, d = 6,3 Hz), 2,17(s, 3 H), 1,59(s, 6H), 1,08(d, 6H, J = 6,3 Hz).	488

ES 2 609 087 T3

147a	(CDCI3) δ: 8,87 (s, 1H), 7,90 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,77(d, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,56(d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,36(d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,30(d, 2H, J = 8,3 Hz), 5,71 (ddt, 1H, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,05(d, 1 H, J = 1 0,2 Hz), 4,94(d, 1 H, J = 1 7,1 Hz), 4,75(d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,93(, 1H), 3,48(s, 2H), 2,34(t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,21 (s. 3 H), 1,59(s, 6H), 1,49-1,59(m, 2H), 0,91 (t, 3H, J = 7,3 Hz).	488
148a	(CDCI3) δ: 8,87(s, 1H), 7,90(t, 1 H, J=7,8 Hz), 7,76(d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,57(d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,37(d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,32(d, 2H, J = 8,3 Hz), 5,71 (ddt, 1H, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,05(d, 1 H, J = 1 0,2 Hz), 4,94(d, 1 H, J = 17,1 Hz), 4,75(d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,92(, 1H), 3,66-3,79(m a, 4H), 3,50(s, 2H), 2,38-2,54 (m a, 4H), 1,59(s, 6H).	502
149a	(CDCI3) δ: 8,86(s, 1H), 7,90(t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,77(d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,56(d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,36(d, 3H, J = 7,8 Hz), 7,32(d, 3H, J = 8,8 Hz), 5,71 (ddt, 1H, J = 17,1, 10,2, 5,9 Hz), 5,05(d, 1 H, J = 1 0,2 Hz), 4,94(d, 1 H, J = 17,1 Hz), 4,76(d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,95(, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,48-2,56(m a, 4H), 1,76-1,84 (m a, 5H), 1,59(s, 6H).	486
150a	(CDCI3) δ: 8,82 (1H, s), 7,78 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9,3 Hz), 5,77- 5,64 (1H, m a), 5,12-4,95 (2H, m a), 4,63 (2H,), 3,16 (4H, s), 2,98 (2H,s), 2,80 (4H, s), 1,69 (1H,), 1,24 (6H, s), 0,50 (4H,).	541
151a	(CDCI3) δ: 8,84 (1H, s), 7,87 (1H, dd, J = 8,3, 7,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,70 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 5,9 Hz), 5,05 (1H, dd, J = 1 0,2, 1,5 Hz), 4,94 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,74 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,33-3,14 (5H, m), 3,07 (3H, s), 3,04-2,93 (2H, m), 2,86-2,62 (5H, m), 1,59 (6H, s).	593
152a	(CDCI3) δ: 8,86 (1,0H, s), 7,89 (1,0H, t, J = 7,8 Hz), 7,73 (1,0H, d, J = 8,8 Hz), 7,63 (2,0H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 (1,0H, d, J = 8,3H z), 7,26 (2,0H, d, J = 9,8 Hz), 5,76-5,65 (1,0H, m), 5,05 (1,0 H, dd, J = 1 0,0, 1,2 Hz), 4,93 (1,0H, dd, J = 17,1, 1,2 Hz), 4,75 (2,0H, d, J = 6,3 Hz), 4,06-3,95 (1,0H, m), 3,72 (2,0H, t, J = 5,4 Hz), 3,31 (2,0H, s), 2,81 (2,0H, t, J = 5,4 Hz), 2,43 (3,0H, s), 1,59 (6,0H, s).	515
153a	(CDCI3) δ: 8,83 (1H, s), 7,83 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,33 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 16,8, 10,4, 5,6 Hz), 5,04 (1H, d, J = 1 0,4 Hz), 4,92 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,74 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,22 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,04 (3H, s), 2,96 (3H, s), 2,86 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,74 (2H, t, J = 4,8 Hz), 2,62 (2H, t, J = 7,6 Hz), 1,5 9 (6H, s).	586
154a	(CDCI3) δ: 8,83 (1H, s), 8,30 (1H, a), 7,86 (1H, dd, J = 8,0, 7,6H z), 7,78 (1H, dd, J = 8,0, 2,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 16,8, 10,4, 5,6 Hz), 5,04 (1H, d, J = 1 0,4 Hz), 4,92 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,73 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,58 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,26 (2H, s), 3,11 (3H, s), 2,98 (3H, s), 2,70 (4H, t, J = 4,8 Hz), 2,62 (2H, t, J = 7,6 Hz), 1,58 (6H, s).	573
155a	(CDCI3) δ: 8,83 (1H, s), 7,86 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,31 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 16,8, 10,4, 5,6 Hz), 5,04 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,92 (1H, d, J=16,8 Hz), 4,74 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,99 (1H,), 3,40-3,45 (1H, m), 3,14-3,24 (4H, m), 2,92 (2H, a), 2,61 (2H, a), 2,30 (1H, a), 2,18 (1H, a), 1,68-1,8 8 (4H, m), 1,59 (6H, s).	585
156a	(CDCI3) δ: 8,83 (1H, s), 7,89-7,75 (2H, m), 7,49 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,32 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,24 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 8,5, 3,2 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3H z), 5,02 (1H, dd, J = 10,2, 1,5 Hz), 4,92 (1H, dd, J = 17,1, 1,5H z), 4,77 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,90 (1H, s), 2,96 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,63 (3H, s), 2,51 (2H, s), 2,40 (3H, s), 2,32 (3H, s).	500
157a	(CDCI3) δ: 8,84(s, 1H), 7,85(dd, 1H, J = 7,8, 8,0 Hz), 7,74(d, 1 H, J -8,0 Hz), 7,46(d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,34(d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,90(d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,70(ddt, 1H, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,04 (dd, 1 H, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,94(dd, 1H, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,74 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 4,36-4,26(m a, 1H), 3,96(s, 1H), 2,79-2,72(m, 1 H), 2,70-2,58(m a, 2H), 2,25-2,11 (m a, 2H), 2,10- 1,63(m, 10H), 1,58(s, 6H).	556
158a	(CDCI3) δ: 8,84 (1H, s), 7,86 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,35 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,70 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,04 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,94 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,74 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,39-4,27 (1H, m a), 4,01-3,88 (1H, m a), 2,84-2,69 (2H, m a), 2,49-2,29 (2H, m a), 2,37 (3H, s), 2,15-2,02 (2H, m a), 1,97-1,83 (2H, m a), 1,59 (6H, s).	516
159a	(CD3OD) δ: 8,82 (1H, s), 7,89 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 16,8, 10,4, 5,6 Hz), 5,04 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,92 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,77 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,21 (4H, t, J = 4,8 Hz), 2,79 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,72 (4H, t, J = 4,8 Hz), 2,62 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,59 (6H, s).	540

ES 2 609 087 T3

160a	(CDCI3) δ: 8,82 (1H, s), 7,81 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,25 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9,3 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,02 (1H, dd, J = 10,2, 1,5 Hz), 4,92 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,75 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,91 (2H, s), 3,21 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,62 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,51 (3H, s), 2,38 (3H, s).	486
161a	(CDCI3) δ: 8,80 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,47-7,46 (2H), 7,42 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,29 (1H, m), 6,87 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,70 (1H, ddd, J = 17,2, 10,0, 6,4 Hz), 5,10 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,98 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,37 (1H, d, J = 6,4 Hz), 3,11 (4H, m), 2,79 (4H, m), 1,87-1,68 (1H, m), 1,61 (6H, s), 0,50-0,49 (4H, m).	526
162a	(CDCI3) δ: 8,86 (1H, s), 7,87 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 8,0, 1,0 Hz), 7,58 (1H, s), 7,37 (1H, dd, J = 8,0, 1,0 Hz), 7,23 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,11-7,07 (1H, m), 6,71 (1H, dd, J = 8,0, 1,7 Hz), 5,70 (1H, ddt, J = 17,3, 10,0, 5,9 Hz), 5,04 (1H, dd, J = 10,0, 1,5 Hz), 4,93 (1H, dd, J = 17,3, 1,5 Hz), 4,74 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,97 (1H, s), 3,23-3,11 (4H, m), 2,62-2,51 (4H, m), 2,37 (3H, s), 1,58 (6H, s).	501
163a	(CDCI3) δ: 8,87 (1H, s), 7,90 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,77 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,60-7,47 (1H, m a), 7,55 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,3 Hz), 5,71 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,05 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,94 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,75 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,94 (1H, s), 3,63 (2H, s), 2,78-2,69 (6H, m), 2,68-2,61 (2H, m), 2,40 (3H, s), 1,90-1,80 (2H, m), 1,59 (6H, s).	529
164a	(CDCI3) δ: 8,87 (1H, s), 7,90 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,60-7,50 (1H, m a), 7,56 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,4 Hz), 5,71 (1H, ddt, J = 17,2, 10,4, 6,3 Hz), 5,05 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,94 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,75 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,51 (2H, s), 2,61-2,40 (4H, m a), 2,33 (3H, s), 1,82-1,62 (4H, m a), 1,59 (6H, s).	515
165a	(CDCI3) δ: 8,87 (1H, s), 7,90 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,60 (1H, s), 7,56 (3H, d, J = 8,4 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,4 Hz), 5,87 (1H, ddt, J = 18,4, 11,0, 6,7 Hz), 5,71 (1H, ddt, J = 17,0, 10,2, 6,3 Hz), 5,19 (1H, d, J = 18,4 Hz), 5,15 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,05 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,94 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,75 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,94 (1H, s), 3,51 (2H, s), 3,02 (2H, d, J = 6,7 Hz), 2,68-2,36 (8H, m a), 1,59 (6H, s).	541
166a	(CDCI3) δ: 8,82 (1H, s), 7,82-7,61 (1H, m), 7,78 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,81-5,61 (1H, m), 5,16-4,91 (2H, m), 4,78-4,48 (2H, m), 3,57 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,38 (3H, s), 3,26-3,18 (4H, m), 2,98 (2H, s), 2,75-2,61 (6H, m), 1,24 (6H, s).	559
167a	(CDCI3) δ: 8,82 (1H, s), 7,82-7,62 (1H, m a), 7,78 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,79-5,62 (1H, m), 5,16-4,91 (2H, m), 4,78-4,51 (2H, m), 3,62 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,53 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,2-4,3,17 (4H, m), 2,98 (2H, s), 2,75-2,62 (4H, m), 2,67 (2H, t, J = 5,9 Hz), 1,24 (6H, s), 1,22 (3H, t, J = 7,0 Hz).	573
168a	(CD3OD) δ: 8,82 (1H, s), 7,91 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,54 (1H, solapado), 6,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,68 (1H, ddt, J = 17,2, 10,4, 6,4 Hz), 5,04 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,92 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,80 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,16-4,19 (1H, m), 3,24 (4H, t, J = 4,8 Hz), 2,78-2,93 (4H, m), 2,57-2,61 (1H, m), 1,96-2,03 (2H, m), 1,58 (6H, s), 1,50-1,75 (5H, m).	571
169a	(CD3OD) δ: 8,82 (1H, s), 7,91 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,52 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,68 (1H, ddt, J = 17,2, 10,0, 5,6 Hz), 5,04 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,92 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,77 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,78 (4H, s), 3,20 (2H, s), 3,16 (4H, t, J = 4,8 Hz), 2,33 (6H, s), 1,59 (6H, s).	572
170a	(CD3OD) δ: 8,83 (1H, s), 7,86 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,70 (1H, ddt, J = 17,2, 10,0, 5,6 Hz), 5,04 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,92 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,74 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,16-4,20 (1H, m), 4,03-4,09 (2H, m), 3,21-3,24 (5H, s), 2,56 (4H, t, J = 4,8 Hz), 1,89 (3H, s), 1,59 (6H, s).	584
171a	(CDCI3) δ: 8,83 (1H, s), 7,88 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,93 (1H, s), 3,55 (3H, s), 3,25 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,67 (4H, s), 2,42 (3H, s), 1,58 (6H, s).	475
172a	(CDCI3) δ: 8,87 (1H, s), 7,89 (1H, dd, J = 8,0, 7,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,51-7,41 (1H, m), 7,37 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,3 Hz), 5,70 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,05 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,94 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,74 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,40-2,74 (7H, m), 3,08 (3H, s), 2,64-2,50 (1H, m), 2,37-2,08 (2H, m), 1,98-1,85 (3H, m), 1,59 (6H, s).	606
173a	(CDCI3) δ: 8,87 (1H, s), 7,84-7,77 (2H, m), 7,54 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,13-7,09 (1H, m), 5,74-5,70 (1H, m), 5,10-5,02 (2H, m), 4,73-4,60 (2H, m), 3,30-2,89 (6H, m), 3,09 (3H, s), 3,00 (2H, s), 2,61-2,10 (3H, m), 1,98-1,40 (4H, m), 1,25 (6H, s).	606

ES 2 609 087 T3

174a	(CDCI3) δ : 8,86 (1H, s), 7,83 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,61 (1H, s), 7,52 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,80-5,64 (1H, m), 5,14-4,93 (2H, m), 4,73-4,56 (2H, m), 3,84-3,76 (2H, m), 3,36-2,84 (6H, m), 3,07 (3H, s), 2,61-2,46 (1H, m), 2,32-2,13 (2H, m), 1,94-1,82 (4H, m), 1,39 (6H, s).	606
175a	(CDCI3) δ : 8,87 (1,0H, s), 7,92 (1,0H, t, J = 8,0 Hz), 7,74 (1,0H, d, J = 8,0 Hz), 7,55 (2,0H, t, J = 11,3 Hz), 7,38 (1,0H, d, J = 7,4 Hz), 7,28-7,24 (2,0H, m), 5,76-5,65 (1,0H, m), 5,05 (1,0H, d, J = 9,8 Hz), 4,94 (1,0H, d, J = 17,0 Hz), 4,75 (2,0H, d, J = 6,3 Hz), 4,57 (2,0H, s), 3,97-3,92 (1,0H, m), 3,52 (2,0H, t, J = 5,5 Hz), 3,35 (3,0H, s), 3,31 (2,0H, s), 3,27 (2,0H, t, J = 5,2 Hz), 2,72 (2,0H, t, J = 5,1 Hz), 2,64 (2,0H, t, J = 5,3 Hz), 1,57 (6,0H, s).	528
176a	(CDCI3) δ : 8,80 (1H, s), 7,48-7,28 (6H, m), 7,24 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,0, 10,2, 6,0 Hz), 5,09 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,97 (1H, dd, J = 17,0, 1,0 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,61-3,54 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,24-3,16 (4H, m), 2,83 (2H, s), 2,74-2,62 (7H, m), 1,25 (6H, s).	558
177a	(CDCI3) δ : 8,83 (1H, s), 7,90 (1H, dd, J = 8,4, 7,6 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,48 (1H, s), 7,37 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,19 (2H, c, J = 7,2 Hz), 2,95 (4H, m), 2,61 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,33 (3H, s), 1,58 (6H, s), 1,08 (3H, s)	503
178a	(CD3OD) δ : 8,81 (1H, s), 7,82 (2H, a), 7,37-7,47 (3H, m), 6,67 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,67 (1H, ddt, J = 16,8, 10,0, 6,4 Hz), 5,00 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,88 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,80 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,64 (2H, s), 3,50 (2H, s), 2,82 (2H, s), 2,69 (2H, s), 2,47 (3H, s), 2,12 (2H, s), 1,75 (3H, s), 1,69 (3H, s).	517
179a	(CD3OD) δ : 8,82 (1H, s), 7,93 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (1H, solapado), 6,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,68 (1H, ddt, J = 17,2, 10,0, 5,6 Hz), 5,04 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,92 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,81 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,62 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,17 (4H, t, J = 4,8 Hz), 1,59 (6H, s).	530
180a	(CD3OD) δ : 8,83 (1H, s), 7,81-7,90 (2H, m), 7,47 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, solapado), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,67 (1H, ddt, J = 17,2, 10,0, 5,6 Hz), 5,00 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,88 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,81 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,20 (4H, s), 2,84 (4H, s), 2,42 (2H, s), 1,75 (3H, s), 1,69 (3H, s), 1,21 (6H, s).	561
181a	(CDCI3) δ : 8,83 (1H, s), 7,80-7,90 (2H, m), 7,47 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, solapado), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,67 (1H, ddt, J = 17,2, 10,0, 5,6 Hz), 5,00 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,88 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,80 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,25 (4H, s), 2,67 (4H, s), 2,42 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,69 (3H, s).	503
182a	(CD3OD) δ : 8,82 (1H, s), 7,97 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,52 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,69 (1H, ddt, J = 17,2, 10,0, 5,6 Hz), 5,04 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,92 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,81 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,77 (4H, s), 3,29 (2H, s), 3,18 (4H, s), 2,37 (6H, s), 1,75 (3H, s), 1,70 (3H, s).	574
183a	(OD3OD) δ : 8,82 (1H, s), 7,83 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 7,63 (1H, s), 7,42 (2H, a), 7,26 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,70 (1H, a), 5,07 (4H, a), 3,78 (2H, s), 3,22 (4H, s), 3,10 (3H, s), 2,97 (3H, s), 2,72 (4H, s), 1,38 (6H, s).	586
184a	(CD3OD) δ : 8,82 (1H, s), 7,74-7,80 (2H, m), 7,47 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,27 (1H, a), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,61-5,69 (1H, m), 4,83-4,99 (4H, m), 4,60 (2H, J = 47,6 Hz), 3,22 (4H, s), 3,11 (3H, s), 2,98 (3H, s), 2,73 (4H, s), 2,72 (4H, s), 1,40 (6H, s).	588
185a	(DMSO-d6) δ : 11,68 (1H, s), 10,18 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,06 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,91-7,75 (2H, m), 7,56 (2H, s), 6,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,68 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 5,4 Hz), 5,00 (1H, dd, J = 10,2, 1,5 Hz), 4,87 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,66 (2H, d, J = 5,4 Hz), 3,08 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,44 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,21 (3H, s), 2,21 (3H, s).	500
186a	(CDCI3) δ : 8,83 (1H, s), 7,86-7,81 (3H, m), 7,46 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,67 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 6,3 Hz), 5,01 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,90 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 4,82 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,05 (3H, s), 3,28 (4H, s), 2,72 (4H, s), 2,45 (3H, s), 2,30 (3H, s).	514
187a	(CDCI3, 2drops of CD3OD) δ : 8,82 (1H, s), 7,80 (1H, dd, J = 8,3, 8,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,70-5,58 (1H, m), 5,05-4,95 (2H, m), 4,87 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,30 (3H, s), 3,29-3,20 (4H, m), 2,87-2,57 (4H, m), 2,44 (3H, s).	536
188a	(CDCI3) δ : 8,85 (1H, s), 7,88 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 7,3 Hz), 6,94 (2H, d, J = 9,3 Hz), 5,71 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 5,9 Hz), 5,05 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,94 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,74 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,93 (1H, s), 3,39-3,30 (6H, m), 3,21 (1H, s), 1,59 (6H, s).	487
189a	(DMSO-d6) δ : 10,09 (1H, s), 9,24 (1H, s), 8,81 (1H, s), 7,96 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,71 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,59 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,47 (2H, d, J = 6,8 Hz), 6,72 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,64 (1H, ddt, J = 17,1, 10,2, 5,9 Hz), 5,32 (1H, s), 4,98 (1H, dd, J = 10,2, 1,0 Hz), 4,80 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 4,66 (2H, d, J = 5,9 Hz), 1,45 (6H, s).	419

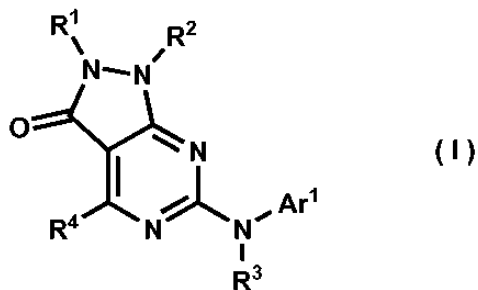
Aplicabilidad industrial

Los compuestos de la invención tienen un excelente efecto inhibidor de cinasa Weel y por tanto son útiles en el campo de la medicina, especialmente en el tratamiento de diversos cánceres.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de una fórmula general (I):



5 en la que;

Ar¹ es un fenilo, que tiene un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo hidroxil-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcanoilo inferior, un grupo hidroxil-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo, un grupo hidroxil-alquilcarbamoilo inferior, un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior y un grupo de -Q¹-A¹-Q²-A²(R^{1a})R^{1b};

A¹ es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o es un grupo imino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior;

A² es un átomo de nitrógeno, o es un grupo metino o 1-vinil-2-ilideno opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxil-alquilo inferior;

Q¹ es un enlace sencillo, un grupo carbonilo o un grupo metileno opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior;

Q² es un enlace sencillo o un grupo etileno opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior;

R^{1a} y R^{1b} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxil-alquilo inferior, o forman juntos un grupo alquileno inferior en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileno inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo, un grupo vinileno o un grupo de -N(R^{1c})- y/o sustituidos con un grupo hidroxilo o un grupo alquilo inferior;

R^{1c} es un átomo de hidrógeno, un grupo alqueno inferior o un grupo de -Q³-A³(R^{1d})R^{1e};

A³ es un átomo de nitrógeno, o es un grupo metino o 1-vinil-2-ilideno opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxil-alquilo inferior;

Q³ es un enlace sencillo o un grupo alquileno inferior, en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileno inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo carbonilo, un grupo sulfinilo o un grupo sulfonilo y/o sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo inferior;

R^{1d} y R^{1e} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxil-alquilo inferior, o forman juntos un grupo alquileno inferior en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileno inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo, un grupo vinileno o un grupo de -N(R^{1f})- y/o sustituidos con un grupo hidroxilo o un grupo alquilo inferior;

R^{1f} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alqueno inferior o un grupo alcanoilo inferior;

R¹ es un grupo alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alquilino inferior o un grupo ciclo-alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, o es un grupo arilo, un grupo aralquilo o un grupo heteroaromático que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo alquilo inferior;

R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alqueno inferior o un grupo alquilino inferior, o es un grupo arilo, un grupo aralquilo o un grupo heteroaromático que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo de -Q⁴-A⁴(R^{1g})R^{1h} y un grupo de -Q⁵-Ar^a, en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquilo inferior, el grupo alqueno inferior o el grupo alquilino inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo o un grupo de -N(R^{1j})- y/o sustituidos con un átomo de halógeno;

A⁴ es un átomo de nitrógeno o es un grupo metino opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxil-alquilo inferior;

Ar^a es un grupo arilo o un grupo heteroaromático, que puede tener un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo hidroxil-alquilo inferior y un grupo alcoxi inferior;

Q⁴ es un enlace sencillo o un grupo alquileno inferior, en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileno inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno o un grupo

carbonilo y/o sustituidos con un grupo alquilo inferior;

Q⁵ es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo carbonilo o un grupo alquileo inferior, en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo carbonilo y/o

5 sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior;
 R^{1g} y R^{1h} son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior, un grupo alcanoilo inferior, un grupo alcocarbonilo inferior o un grupo alquilsulfonilo inferior, o forman juntos un grupo alquileo inferior en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo

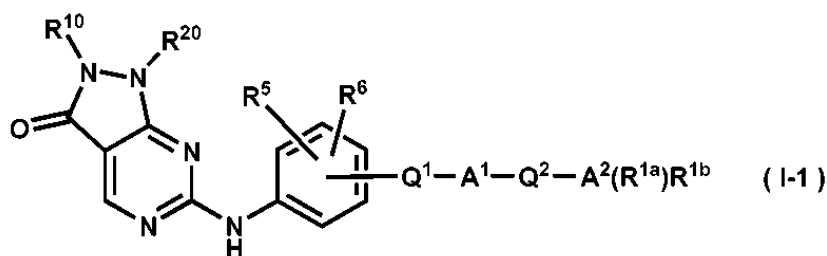
10 carbonilo o un grupo de -N(R¹ⁱ)- y/o sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior;
 R¹ⁱ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo halo-alquilo inferior;
 R^{1j} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;
 R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;
 15 R⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo de -N(R^{1k})R^{1m};

R^{1k} y R^{1m} son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;
 grupo alquilo inferior es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;
 grupo alcoxi inferior es un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;
 20 grupo alcanoilo inferior es un grupo alcanoilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono;
 grupo alquileo inferior es un grupo alquileo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;
 grupo alquenido inferior es un grupo alquenido lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;
 grupo alquinilo inferior es un grupo alquinilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y
 grupo ciclo-alquilo inferior es un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; con la condición de que
 25 se excluyan compuestos en los que R¹ es un grupo metilo y R² es un grupo fenilo no sustituido,

o una sal o un éster del mismo.

2. El compuesto de una fórmula general (I-1) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un éster del mismo:

30



en la que,

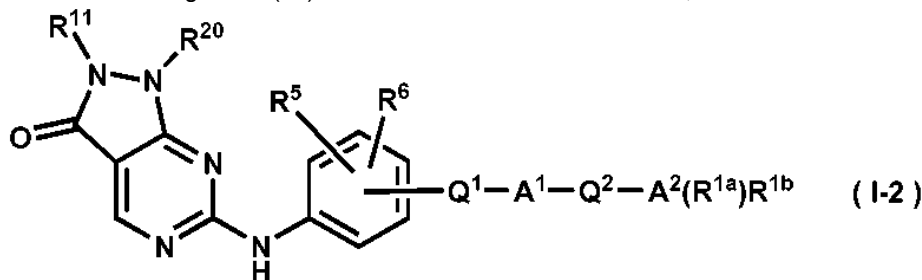
35 R⁵ y R⁶ son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo hidroxil-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcanoilo inferior, un grupo hidroxil-alquilamino inferior, un grupo carbamoilo o un grupo hidroxil-alquilcarbamoilo inferior;

R¹⁰ es un grupo alquilo inferior, un grupo alquenido inferior o un grupo alquinilo inferior, que puede estar sustituido con un átomo de halógeno;

40 R²⁰ es un grupo arilo o un grupo heteroaromático, que puede tener un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo de -Q⁴-A⁴(R¹⁹)R^{1h} y un grupo de -Q⁵-Ar^a; y

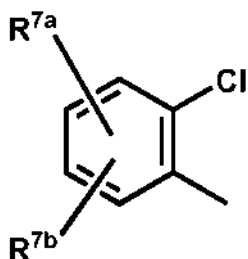
45 todos los otros grupos son como se han definido en la reivindicación 1;
 con la condición de que se excluyan los compuestos en los que R¹⁰ es un grupo metilo y R²⁰ es un grupo fenilo no sustituido.

3. El compuesto de una fórmula general (I-2) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un éster del mismo:

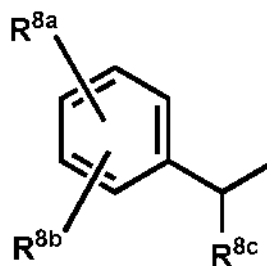


en la que,

- 5 R^5 y R^6 son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcanóilo inferior, un grupo hidroxialquilamino inferior, un grupo carbamoilo o un grupo hidroxialquilcarbamoilo inferior; R^{11} es un grupo de una fórmula (a-1) o (a-2):



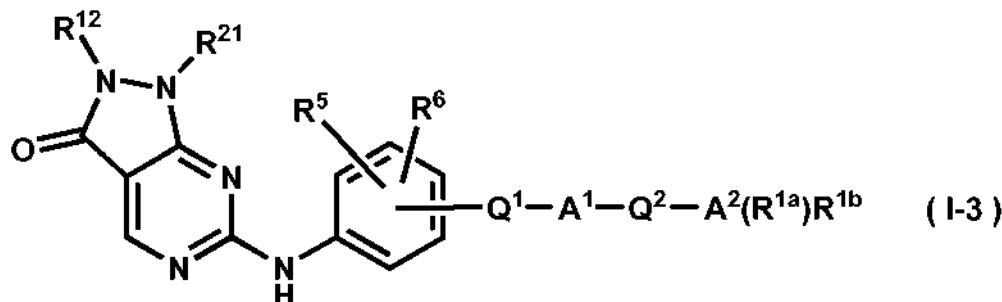
(a-1)



(a-2)

- 10 R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} y R^{8b} son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo ciano; R^{8c} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R^{20} es un grupo arilo o un grupo heteroaromático, que puede tener un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo de - $Q^4-A^4(R^{19})R^{1h}$ y un grupo de - Q^5-Ar^a ; y
- 15 todos los otros grupos son como se han definido en la reivindicación 1.

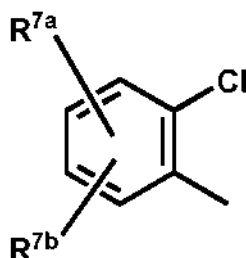
4. El compuesto de una fórmula general (I-3) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un éster del mismo:



(I-3)

en la que,

- 25 R^5 y R^6 son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcanóilo inferior, un grupo hidroxialquilamino inferior, un grupo carbamoilo o un grupo hidroxialquilcarbamoilo inferior; R^{12} es un grupo de una fórmula (a-1):



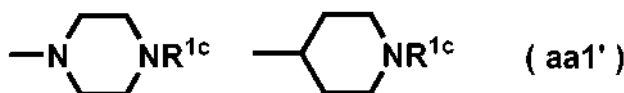
(a-1)

- 30 R^{7a} y R^{7b} son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo ciano; R^{21} es un grupo alquilo inferior; y todas las otras variables son como se han definido en la reivindicación 1.

- 35 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal o un éster del mismo, en el que R^{10} es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; o

R¹⁰ es un grupo alquenilo inferior o alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; o R¹⁰ es un alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno.

- 5 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal o un éster del mismo, en el que R¹⁰ es un grupo etilo o un grupo isopropilo.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal o un éster del mismo, en el que R¹⁰ es un grupo alilo, un grupo 2-metil-2-propenilo o un grupo 3-metil-2-butenilo.
- 10 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal o un éster del mismo, en el que R²⁰ es un grupo fenilo, un grupo tienilo, un grupo pirazolilo o un grupo piridilo, que puede tener un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo de -Q⁴-A⁴(R¹⁹)R^{1h} y un grupo de -Q⁵-Ar^a; o R²⁰ es un grupo fenilo o piridilo que tiene un grupo de -Q⁴-A⁴(R¹⁹)R^{1h}.
- 15 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal o un éster del mismo, en el que, en el grupo de la fórmula -Q¹-A¹-Q²-A²(R^{1a})R^{1b},
- 20 (i) A¹, Q¹ y Q² son un enlace sencillo, A² es un átomo de nitrógeno y R^{1a} y R^{1b} forman juntos un grupo alquileo inferior en el que uno o dos grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo o un grupo de -N(R^{1c})- y/o sustituidos con un grupo hidroxilo;
- 25 (ii) A¹, Q¹ y Q² son un enlace sencillo, A² es un grupo metino o 1-vinil-2-ilideno opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, y R^{1a} y R^{1b} forman juntos un grupo alquileo inferior en el que un grupo metileno que constituye el grupo alquileo inferior está reemplazado por un grupo de -N(R^{1c})-;
- 30 (iii) A¹ es un átomo de oxígeno, A² es un grupo metino, Q¹ y Q² son un enlace sencillo y R^{1a} y R^{1b} forman juntos un grupo alquileo inferior en el que un grupo metileno que constituye el grupo alquileo inferior está reemplazado por un grupo de -N(R^{1c})-;
- (iv) A¹ es un átomo de oxígeno, A² es un átomo de nitrógeno, Q¹ es un enlace sencillo, Q² es un grupo etileno y R^{1a} y R^{1b} son independientemente un grupo alquilo inferior; o
- (v) A¹ y Q² son un enlace sencillo, A² es un átomo de nitrógeno, Q¹ es un grupo metileno y R^{1a} y R^{1b} son independientemente un grupo alquilo inferior.
- 35 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal o un éster del mismo, en el que R¹⁰ es un grupo alquenilo inferior o alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, R²⁰ es un grupo fenilo o piridilo que tiene un grupo de -Q⁴-A⁴(R¹⁹)R^{1h} y el grupo de -Q¹-A¹-Q²-A²(R^{1a})R^{1b} se selecciona entre la fórmula (aa1'):



- 40 11. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10, o una sal o un éster del mismo, en el que R^{1c} es un átomo de hidrógeno o un grupo de -Q³-A³(R^{1d})R^{1e} y en el grupo de -Q³-A³(R^{1d})R^{1e};
- 45 (i) A³ es un grupo metino opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo alquilo inferior, Q³ es un enlace sencillo y R^{1d} y R^{1e} son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;
- (ii) A³ es un grupo metino, Q³ es un enlace sencillo o un grupo alquileo inferior y R^{1d} y R^{1e} forman juntos un grupo alquileo inferior, en el que un grupo metileno que constituye el grupo alquileo inferior puede estar reemplazado por un grupo de -N(R^{1f})-;
- 50 (iii) A³ es un grupo metino opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo alquilo inferior, Q³ es un grupo alquileo inferior en el que uno o dos grupos metileno que constituyen el grupo alquileo inferior pueden estar independientemente reemplazados por un átomo de oxígeno, un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo y/o sustituidos con un grupo hidroxilo, y R^{1d} y R^{1e} son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo inferior; o
- 55 (iv) A³ es un átomo de nitrógeno, Q³ es un grupo alquileo inferior en el que un grupo metileno que constituye el grupo alquileo inferior está reemplazado por un grupo carbonilo y R^{1d} y R^{1e} son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, que es como se indica a continuación:
- 60 3-(2-etil-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-3-oxo-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N,N-dimetilbenzamida,
2-bencil-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona,
2-(2-clorofenil)-1-[6-(1-hidroxiciclobutil)piridin-2-il]-6-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona,

1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-2-isopropil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona, o

1-[6-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)piridin-2-il]-2-isopropil-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona.

5

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, que es 2-alil-6-[[3-(hidroximetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1-(3-tienil)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona.

10

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, que es 1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-2-isopropil-6-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona.

15

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, que es 2-alil-1-[6-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il]-6-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona.

16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquier reivindicación anterior, o una sal o un éster del mismo, y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

20

17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal o un éster del mismo, para uso en terapia.

18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal o un éster del mismo, para uso en el tratamiento del cáncer.

25

19. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal o un éster del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

30

20. Una preparación combinada para la administración simultánea, por separado o secuencial para su uso en el tratamiento del cáncer, que comprende las dos preparaciones separadas (a) y (b) siguientes:

(a) una preparación que comprende, junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables, el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo; y

35

(b) una preparación que comprende, junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables, un agente antineoplásico seleccionado entre el grupo que consiste en agentes alquilantes antineoplásicos, antimetabolitos antineoplásicos, antibióticos antineoplásicos, agentes antineoplásicos derivados de plantas, compuestos complejos de coordinación de platino antineoplásicos, derivados de camptotecina antineoplásicos, inhibidores de tirosina cinasas antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes antineoplásicos o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

40

los agentes alquilantes antineoplásicos son N-óxido de mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, mitobronitol, carbocina, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida y carmustina;

45

los antimetabolitos antineoplásicos son metotrexato, ribósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, enocitabina, S-1, gemcitabina, fludarabina y pemetrexed disódico;

50

los antibióticos antineoplásicos son actinomicina D, doxorubicina, daunorrubicina, neocarzinostatina, bleomicina, peplomycin, mitomicina C, aclarrubicina, pirarrubicina, epirubicina, estimalámero de zinostatina, idarrubicina, sirolimus y valrubicina;

los agentes antineoplásicos derivados de plantas son vincristina, vinblastina, vindesina, etopósido, sobuzoxano, docetaxel, paclitaxel y vinorelbina;

los compuestos complejos de coordinación de platino antineoplásicos son cisplatino, carboplatino, nedaplatino y oxaliplatino;

55

los derivados de camptotecina antineoplásicos son irinotecán, topotecán y camptotecina;

los inhibidores de tirosina cinasas antineoplásicos son gefitinib, imatinib y erlotinib;

los anticuerpos monoclonales son cetuximab, bevacizumab, rituximab, alemtuzumab y trastuzumab;

los interferones son interferón α , interferón α -2a, interferón α -2b, interferón β , interferón γ -1a e interferón γ -n1,

los modificadores de la respuesta biológica son krestina, lentinano, sizofirano, picibanilo o ubenimex y

60

los otros agentes antineoplásicos son mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pentostatina, tretinoína, alefacept, darbepoetina alfa, anastrozol, exemestano, bicalutamida, leuprorelina, flutamida, fulvestrant, pegaptanib octasódico, denileucina diftotox, aldesleucina, tirotopina alfa, trióxido de arsénico, bortezomib, capecitabina y goserelina.

65

21. Una composición farmacéutica que comprende, junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables, el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo; y un agente antineoplásico seleccionado entre el grupo que consiste en

5 agentes alquilantes antineoplásicos, antimetabolitos antineoplásicos, antibióticos antineoplásicos, agentes antineoplásicos derivados de plantas, compuestos complejos de coordinación de platino antineoplásicos, derivados de camptotecina antineoplásicos, inhibidores de tirosina cinasas antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes antineoplásicos, en donde la definición de cada agente antineoplásico es la misma que se ha definido en la Reivindicación 20, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal o un éster del mismo para su uso como un sensibilizador a la radiación.