

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 353**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.07.2012 PCT/EP2012/063825**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.01.2013 WO13010950**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2012 E 12735871 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2734524**

54 Título: **Compuestos de pirazolo[3,4-d]pirimidina, su preparación y su uso como ligandos sigma**

30 Prioridad:

**21.07.2011 EP 11382249**

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

**03.07.2017**

73 Titular/es:

**LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. (100.0%)  
Avda Mare de Déu de Montserrat 221  
08041 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**CUBERES-ALTISENT, MARIA, ROSA;  
CORBERA-ARJONA, JORDI;  
DIAZ-FERNANDEZ, JOSE, LUIS y  
ALMANSA-ROSALES, CARMEN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 621 353 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).

## DESCRIPCION

Compuestos de pirazolo[3,4-*d*]pirimidina, su preparación y su uso como ligandos sigma

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de pirazolo[3,4-*d*]pirimidina que tienen una gran afinidad por receptores sigma, especialmente receptores sigma-1 así como al procedimiento de preparación de los mismos, a una composición que los comprende y a su uso como medicamentos.

**Antecedentes de la invención**

10 La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se ha visto ayudada enormemente en los últimos años por una mejor comprensión de la estructura de las proteínas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades diana. Una clase importante de estas proteínas son los receptores sigma ( $\sigma$ ), receptores de la superficie celular del sistema nervioso central (SNC) que pueden estar relacionados con los efectos disfóricos, alucinógenos y cardioestimulantes de los opioides. A partir de estudios de la biología y función de receptores sigma, se han presentado pruebas de que los ligandos de receptores sigma pueden ser útiles en el tratamiento de psicosis y trastornos del movimiento tales como distonía y discinesia tardía y alteraciones motoras asociadas con corea de Huntington o síndrome de Tourette y en enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. *et al*, Pharmacological Reviews, 1990, 42, 355). Se ha notificado que el ligando de receptores sigma conocido rimcazol muestra clínicamente efectos en el tratamiento de psicosis (Snyder, S.H., Largent, B.L. J. Neuropsychiatry 1989, 1, 7). Los sitios de unión sigma tienen afinidad preferente por los isómeros dextrorrotatorios de ciertos benzomorfanos opiáceos, tales como (+)SKF 10047, (+)ciclazocina y (+)pentazocina y también por algunos narcolépticos tales como haloperidol.

20 "El/los receptor(es) sigma" tal como se usa en esta solicitud se conoce(n) bien y se define(n) usando la siguiente cita: este sitio de unión representa una proteína típica diferente de receptores de opioides, NMDA, dopaminérgicos y otras familias de receptores de hormonas o neurotransmisores conocidos (G. Ronsisvalle *et al*. Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)).

25 El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden diferenciarse por isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacológicamente activos. SKF 10047 tiene afinidad nanomolar por el sitio sigma 1 ( $\sigma$ -1) y tiene afinidad micromoleculare por el sitio sigma 2 ( $\sigma$ -2). El haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos.

30 El receptor sigma-1 es un receptor de tipo no opiáceo expresado en numerosos tejidos mamíferos adultos (sistema nervioso central, ovarios, testículos, placenta, glándula suprarrenal, bazo, hígado, riñón, tubo digestivo, etc.) así como en el desarrollo embrionario a partir de sus fases más tempranas y está implicado aparentemente en un gran número de funciones fisiológicas. Se ha descrito su alta afinidad por diversos compuestos farmacéuticos, tales como por SKF-10047, (+)-pentazocina, haloperidol y rimcazol, entre otros, ligandos conocidos con actividad analgésica, ansiolítica, antidepresiva, antiamnésica, antipsicótica y neuroprotectora. El receptor sigma-1 es de gran interés en farmacología en vista de su posible papel fisiológico en procesos relacionados con analgesia, ansiedad, adicción, amnesia, depresión, esquizofrenia, estrés, neuroprotección y psicosis [Kaiser *et al* (1991) Neurotransmissions 7 (1): 1-5], [Walker, J.M. *et al*, Pharmacological Reviews, 1990, 42, 355] y [Bowen W.D. (2000) Pharmaceutica Acta Helvetiae 74: 211-218].

40 El receptor sigma-2 también se expresa en numerosos tejidos mamíferos adultos (sistema nervioso, sistema inmunitario, sistema endocrino, hígado, riñón, etc.). Los receptores sigma-2 pueden ser componentes de una nueva ruta de apoptosis que juega un papel importante en la regulación de la proliferación celular o en el desarrollo celular. Esta ruta parece consistir en receptores sigma-2 unidos a membranas intracelulares, ubicadas en orgánulos que almacenan calcio, tales como el retículo endoplasmático y las mitocondrias, que también tienen la capacidad de liberar calcio a partir de estos orgánulos. Las señales de calcio pueden usarse en la ruta de señalización para células normales y/o en la inducción de la apoptosis.

45 Los agonistas de los receptores sigma-2 inducen cambios en la morfología celular, apoptosis en varios tipos de líneas celulares y regulan la expresión de ARNm de p-glicoproteína, de modo que pueden ser potencialmente útiles como agentes antineoplásicos para el tratamiento del cáncer. De hecho, se ha observado que agonistas de los receptores sigma-2 inducen la apoptosis en líneas celulares de tumor mamario resistentes a agentes antineoplásicos comunes que dañan el ADN. Además, los agonistas de receptores sigma-2 potencian los efectos citotóxicos de estos agentes antineoplásicos a concentraciones en las que el agonista no es citotóxico. Por tanto, pueden usarse agonistas de receptores sigma-2 como agentes antineoplásicos a dosis que inducen la apoptosis o a dosis subtóxicas en combinación con otros agentes antineoplásicos para revertir la resistencia al fármaco, permitiendo de ese modo usar dosis inferiores del agente antineoplásico y reducir considerablemente sus efectos adversos.

55 Los antagonistas de receptores sigma-2 pueden evitar los efectos secundarios motores irreversibles provocados por agentes neurolepticos típicos. De hecho, se ha encontrado que antagonistas de receptores sigma-2 pueden ser útiles como agentes para mejorar los efectos de debilitamiento de la discinesia retardada que aparecen en pacientes debido a tratamiento crónico de psicosis con fármacos antipsicóticos típicos, tales como haloperidol. Los receptores sigma-2 también parecen desempeñar un papel en ciertos trastornos degenerativos en los que el bloqueo de estos

receptores podría ser útil.

No se conocen ligandos sigma endógenos, aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Los posibles efectos farmacológicos mediados por sitios sigma incluyen modulación de la función del receptor de glutamato, respuesta a neurotransmisores, neuroprotección, comportamiento y cognición (Quirion, R. *et al.* Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13:85-86). La mayoría de los estudios han dado a entender que los sitios de unión sigma (receptores) son elementos plasmalémicos de la cascada de transducción de señales. Se han evaluado como antipsicóticos fármacos que se ha notificado que son ligandos sigma selectivos (Hanner, M. *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, sistemas inmunitario y endocrino ha sugerido la probabilidad de que puedan servir como vínculo entre los tres sistemas.

- 5 En vista de las posibles aplicaciones terapéuticas de agonistas o antagonistas del receptor sigma, se ha dirigido un gran esfuerzo a encontrar ligandos selectivos. Por tanto, la técnica anterior da a conocer diferentes ligandos de receptores sigma.

Por ejemplo, la solicitud de patente internacional WO2007/098961 describe derivados de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno que tienen actividad farmacológica hacia el receptor sigma.

- 15 También se dieron a conocer derivados de espiro[benzopirano] o espiro[benzofurano] en el documento EP1847542 así como derivados de pirazol (documento EP1634873) con actividad farmacológica sobre receptores sigma

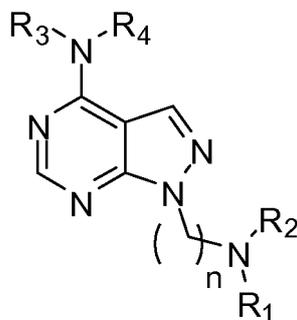
El documento WO 2008049105 da a conocer algunos compuestos de pirazolo[3,4-d]pirimidina pero son en su lugar inhibidores de la proteína de choque térmico 90 (HSP90) y son útiles para tratar trastornos mediados por HSP90.

- 20 Existe todavía una necesidad de encontrar compuestos que tengan actividad farmacológica hacia el receptor sigma, que sean tanto eficaces como selectivos y que tengan buenas propiedades de "conversión en fármaco", es decir, buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, distribución, metabolismo y excreción.

#### Sumario de la invención

La presente invención da a conocer compuestos novedosos con gran afinidad por receptores sigma que podrían usarse para el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con sigma.

- 25 Específicamente, es un objeto de la presente invención los compuestos de pirazolo[3,4-d]pirimidina novedosos de fórmula general (I):



(I)

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son tal como se describe a continuación.

- 30 También es un objeto de la invención diferentes procedimientos para su preparación, incluyendo un procedimiento de preparación de compuestos enantioméricamente puros de fórmula (I).

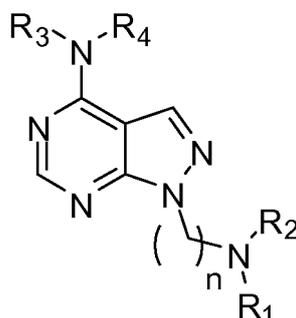
- Otro objeto de la invención se refiere al uso de tales compuestos de fórmula general I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o afecciones mediadas por receptores sigma, especialmente enfermedades o afecciones mediadas por sigma-1. Dentro del grupo de enfermedades o afecciones mediadas por el receptor sigma para los que los compuestos de la invención son eficaces, pueden citarse diarrea, trastornos lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de la cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a fármacos y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunitarias. Los compuestos de la invención son muy buenos ansiolíticos e

inmunosupresores y son especialmente útiles en el tratamiento y la profilaxis del dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

También son un objeto de la invención composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula general (I) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden estar adaptadas con el fin de administrarse mediante cualquier vía de administración, ya sea por vía oral o por vía parenteral, tal como por vía pulmonar, por vía nasal, por vía rectal y/o por vía intravenosa. Por tanto, la formulación según la invención puede estar adaptada para la aplicación tópica o sistémica, particularmente para la aplicación dérmica, subcutánea, intramuscular, intraarticular, intraperitoneal, pulmonar, bucal, sublingual, nasal, percutánea, vaginal, oral o parenteral.

## 10 Descripción detallada de la invención

La invención se refiere en primer lugar a compuestos de fórmula general (I):



(I)

en la que

**R<sub>1</sub>** y **R<sub>2</sub>** representan independientemente un átomo de hidrógeno;

- 15 un radical alifático C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido;
- un radical cicloalquilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido; un grupo radical cicloalquil-alquilo C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado en el que bien el grupo alquilo y/o bien el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo C<sub>3-9</sub> o cicloalquilalquilo C<sub>1-10</sub> o cicloalquilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo está condensado con otro sistema de anillo mono o policíclico sustituido o no sustituido;
- 20 un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical arilalquilo sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado C<sub>1-10</sub> o un grupo benzhidrido opcionalmente monosustituido;
- un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical heteroarilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; un radical heterociclilo C<sub>3-9</sub> no aromático sustituido o no sustituido; un radical heterociclilalquilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado;
- 25 un grupo radical heterociclilo C<sub>3-9</sub> o heterocicloalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido en el que el grupo heterociclilo está condensado con otro sistema de anillo mono o policíclico sustituido o no sustituido;
- o **R<sub>1</sub>** y **R<sub>2</sub>** junto con el nitrógeno de puente forman un radical cicloalquilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido; un grupo heterociclilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido o un radical heteroarilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido;
- 30 **R<sub>3</sub>** representa un átomo de hidrógeno; o un -COR<sub>5</sub>; -C(O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; -C(S)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>; -C(O)OR<sub>5</sub>; -OR<sub>5</sub>; -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; -NR<sub>5</sub>C(O)R<sub>6</sub> o -NCR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;
- un radical alifático C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido;
- un radical cicloalquilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido; un grupo radical cicloalquil-alquilo C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado en el que bien el grupo alquilo y/o bien el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos monosustituido;
- 35 un grupo cicloalquilo C<sub>3-9</sub> o cicloalquilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo está condensado con otro sistema de anillo mono o policíclico sustituido o no sustituido;
- un radical arilo no sustituido; un radical arilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado o un grupo benzhidrido opcionalmente monosustituido;

- un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical heteroarilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; un radical heterocicliilo C<sub>3-9</sub> no aromático sustituido o no sustituido; un radical heterocicliilalquilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado;
- 5 un grupo heterocicliilo C<sub>3-9</sub> o radical heterocicloalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido en el que el grupo heterocicliilo está condensado con otro sistema de anillo mono o policíclico sustituido o no sustituido;
- R<sub>4</sub>** representa un -COR<sub>5</sub>; -C(O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; -C(S)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>; -C(O)OR<sub>5</sub>; -OR<sub>5</sub>; -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; -NR<sub>5</sub>C(O)R<sub>6</sub> o -NCR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;
- un radical alifático C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido;
- 10 un radical cicloalquilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido; un grupo radical cicloalquil-alquilo C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado en el que bien el grupo alquilo y/o bien el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos monosustituido;
- un grupo cicloalquilo C<sub>3-9</sub> o cicloalquilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo está condensado con otro sistema de anillo mono o policíclico sustituido o no sustituido;
- un radical arilo no sustituido; un radical arilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado o un grupo benzhidriilo opcionalmente monosustituido;
- 15 un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical heteroarilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; un radical heterocicliilo C<sub>3-9</sub> no aromático sustituido o no sustituido; un radical heterocicliilalquilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado;
- un grupo radical heterocicliilo C<sub>3-9</sub> o heterocicloalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido en el que el grupo heterocicliilo está condensado con otro sistema de anillo mono o policíclico sustituido o no sustituido;
- 20 o **R<sub>3</sub>** y **R<sub>4</sub>** junto con el nitrógeno de puente forman un radical cicloalquilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido; un grupo heterocicliilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido o un radical heteroarilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido;
- R<sub>5</sub>**, **R<sub>6</sub>** y **R<sub>7</sub>** representan independientemente un átomo de hidrógeno;
- un radical alifático C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido;
- 25 un radical cicloalquilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido; un grupo radical cicloalquil-alquilo C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado en el que bien el grupo alquilo y/o bien el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos monosustituido;
- un grupo cicloalquilo C<sub>3-9</sub> o cicloalquilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo está condensado con otro sistema de anillo mono o policíclico sustituido o no sustituido;
- un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical arilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado o un grupo benzhidriilo opcionalmente monosustituido;
- 30 un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical heteroarilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; un radical heterocicliilo C<sub>3-9</sub> no aromático sustituido o no sustituido; un radical heterocicliilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado;
- un grupo radical heterocicliilo C<sub>3-9</sub> o heterocicloalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido en el que el grupo heterocicliilo está condensado con otro sistema de anillo mono o policíclico sustituido o no sustituido;
- n se selecciona de 2, 3 o 4;
- 35 donde el sustituyente para radicales alifáticos C<sub>1-10</sub> y radicales heteroarilo está seleccionado de un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CN, OH, SH, NH<sub>2</sub>, oxo, (C=O)R', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NHR', NR'R'' en los que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un radical alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado;
- 40 donde el sustituyente para radicales cicloalquilo C<sub>3-9</sub> está seleccionado de un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, un grupo fenilo, F, Cl, I, Br, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CN, OH, SH, NH<sub>2</sub>, oxo (=O), (C=O)R', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NHR', NR'R'' en los que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un radical alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado;
- 45 donde el sustituyente para radicales arilo está seleccionado de un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, F, Cl, I, Br, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CN, OH, SH, NH<sub>2</sub>, oxo, (C=O)R', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NHR', NR'R'' en los que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un radical alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado;
- y donde el sustituyente para radicales heterocicliilo C<sub>3-9</sub> está seleccionado de F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH, OH, SO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> y/o alcoxi C<sub>1-6</sub>;
- o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Radicales alifáticos C<sub>1-10</sub>, tal como se les hace referencia en la presente invención, están opcionalmente mono o polisustituidos y pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o insaturados. Los grupos alifáticos insaturados, según se definen en la presente invención, incluyen radicales alquilo, alqueno y alquino. Los radicales alifáticos preferidos según la presente invención incluyen pero no se restringen a metilo, etilo, vinilo (etenilo), etinilo, propilo, n-propilo, isopropilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, butenilo, butinilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo. Sustituyentes preferidos para radicales alifáticos, según la presente invención, son un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CN, OH, SH, NH<sub>2</sub>, oxo, (C=O)R', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NHR', NR'R'' en los que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado.

Radicales alquilo, tal como se les hace referencia en la presente invención, son radicales alifáticos saturados. Pueden ser lineales o ramificados y están opcionalmente sustituidos.

Radical cicloalquilo C<sub>3-9</sub>, tal como se le hace referencia en la presente invención, se entiende que significa hidrocarburos cíclicos saturados e insaturados (pero no aromáticos), que pueden estar opcionalmente no sustituidos, mono o polisustituidos. En estos radicales, por ejemplo cicloalquilo C<sub>3-4</sub> representa cicloalquilo C<sub>3</sub> o C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub> representa cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> o C<sub>5</sub>, etc. Con respecto a cicloalquilo, el término también incluye cicloalquilos saturados en los que opcionalmente al menos un átomo de carbono puede reemplazarse por un heteroátomo, preferiblemente S, N, P u O. Sin embargo, cicloalquilos mono o poliinsaturados, preferiblemente monoinsaturados, sin un heteroátomo en el anillo también se encuentran en particular dentro del término cicloalquilo siempre que el cicloalquilo no sea un sistema aromático.

Los ejemplos para radical cicloalquilo incluyen preferiblemente pero no se restringen a ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, acetilo, terc-butilo, adamantilo, noradamantilo, pirrolina, pirrolidina, pirrolidinona, pirazolina, pirazolinona, oxopirazolinona, aziridina, azetidina, tetrahidropirrol, oxirano, oxetano, dioxetano, tetrahidrofurano, dioxano, dioxolano, oxatolano, oxazolidina, tiirano, tietano, tiolano, tiano, tiazolidina, piperidina, piperazina, morfolina o azepano.

Radicales cicloalquilo C<sub>3-9</sub>, según se definen en la presente invención, están opcionalmente mono o polisustituidos mediante sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, un grupo fenilo, F, Cl, I, Br, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CN, OH, SH, NH<sub>2</sub>, oxo, (C=O)R', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NHR', NR'R'' en los que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representa independientemente un radical alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado.

Un radical arilo, tal como se le hace referencia en la presente invención, se entiende que significa sistemas de anillos con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos incluso en uno solo de los anillos. Estos radicales arilo pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos mediante sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, F, Cl, I, Br, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CN, OH, SH, NH<sub>2</sub>, oxo, (C=O)R', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', N(C=O)OR', NHR', NR'R'' en los que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado. Los ejemplos preferidos de radicales arilo incluyen pero no se restringen a fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo o radicales antraceno, que pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos, si no se define lo contrario.

Un radical arilalquilo C<sub>1-10</sub>, según se define en la presente invención, comprende una cadena de alquilo lineal o ramificada, opcionalmente al menos monosustituida que está unida a un grupo arilo, según se definió anteriormente. Un radical alquil-arilo preferido es un grupo bencilo, en el que la cadena de alquilo está opcionalmente ramificada o sustituida. Sustituyentes preferidos para radicales alquil-arilo, según la presente invención, son F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH, OH, SO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, carboxilo, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> y/o alcoxilo C<sub>1-6</sub>.

Un radical heteroarilo C<sub>1-10</sub> se entiende que significa sistemas de anillos heterocíclicos que tienen al menos un anillo aromático y pueden contener opcionalmente uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre y pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos mediante sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CN, OH, SH, NH<sub>2</sub>, oxo, (C=O)R', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NHR', NR'R'' en los que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado. Los ejemplos preferidos de heteroarilos incluyen pero no se restringen a furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, imidazol, pirrol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, bencimidazol, carbazol y quinazolina.

El término "condensado" según la presente invención significa que un anillo o sistema de anillos está unido a otro anillo o sistema de anillos, por lo que los términos "anillado" o "anelado" los usan también los expertos en la técnica para designar esta clase de unión.

La expresión "sistema de anillos" según la presente invención se refiere a sistemas de anillos que comprenden

sistemas de anillos carbocíclicos saturados, insaturados o aromáticos que contienen al menos un heteroátomo como miembro de anillo y que están opcionalmente al menos monosustituídos. Dichos sistemas de anillos pueden estar condensados con otros sistemas de anillos carbocíclicos tales como grupos arilo, grupos naftilo, grupos heteroarilo, grupos cicloalquilo, etc.

- 5 Radicales/grupos ciclilo C<sub>3-9</sub> según se define en la presente invención comprenden cualquier sistema de anillos carbocíclicos saturados, insaturados o aromáticos que contienen opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo y que estén opcionalmente al menos monosustituídos. Los grupos ciclilo comprenden preferiblemente sistemas de anillos de arilo, heteroarilo, ciclilo, heterociclilo y/o espiro.

- 10 Radicales/grupos heterociclilo C<sub>3-9</sub>, según se define en la presente invención, comprenden cualquier sistema de anillos carbocíclicos saturados, insaturados o aromáticos que estén opcionalmente al menos monosustituídos y que contienen al menos un heteroátomo como miembro de anillo. Heteroátomos preferidos para estos grupos heterociclilo son N, S u O. Sustituyentes preferidos para radicales heterociclilo, según la presente invención, son F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH, OH, SO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, carboxilo, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> y/o alcoxilo C<sub>1-6</sub>.

- 15 El término "sal" debe entenderse como cualquier forma de un compuesto activo usado según esta invención en la que dicho compuesto está en forma iónica o está cargado y acoplado a un contraión (un catión o anión) o está en solución. Esta definición también incluye sales de amonio cuaternario y complejos de la molécula activa con otras moléculas e iones, particularmente complejos formados mediante interacciones iónicas. La definición incluye particularmente sales fisiológicamente aceptables; esta expresión debe entenderse como equivalente a "sales farmacológicamente aceptables".

- 20 La expresión "sales farmacológicamente aceptables" en el contexto de esta invención significa cualquier sal que se tolere fisiológicamente (lo que significa normalmente que no es tóxica, particularmente como resultado de un contraión) cuando se usa de una manera apropiada para un tratamiento, particularmente aplicado o usado en seres humanos y/o mamíferos. Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y en el contexto de esta invención, se entiende que son sales formadas mediante al menos un compuesto usado según la invención, normalmente un ácido (desprotonado), tal como un anión y al menos un catión fisiológicamente tolerado, preferiblemente inorgánico, particularmente cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Se prefieren particularmente sales con metales alcalinos y alcalinotérreos, así como las formadas con cationes amonio (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>). Sales preferidas son las formadas con (mono) o (di)sodio, (mono) o (di)potasio, magnesio o calcio. Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse también con aniones o ácidos y en el contexto de esta invención, se entiende que son sales formadas mediante al menos un compuesto según la invención -normalmente protonado, por ejemplo en nitrógeno- tal como un catión y al menos un anión fisiológicamente tolerado, particularmente cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Esta definición incluye específicamente en el contexto de esta invención una sal formada mediante un ácido fisiológicamente tolerado, es decir, sales de un compuesto activo específico con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerados -particularmente cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Ejemplos de este tipo de sales son las formadas con: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

- 35 El término solvato según esta invención debe entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo según la invención en la que dicho compuesto está unido mediante un enlace no covalente a otra molécula (normalmente un disolvente polar), incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos, por ejemplo metanolato.

- 40 En una realización particular y preferida de la invención, **R<sub>1</sub>** y **R<sub>2</sub>** representan independientemente un átomo de hidrógeno; un radical alifático C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituído; o **R<sub>1</sub>** y **R<sub>2</sub>** junto con el nitrógeno de puente forman un radical cicloalquilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido; un grupo heterociclilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido o un radical heteroarilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido.

- 45 En otra realización preferida de la invención, **R<sub>3</sub>** representa un átomo de hidrógeno; o un -COR<sub>5</sub>; -C(O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; -C(S)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>; o un radical alifático C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituído, y **R<sub>4</sub>** representa un -COR<sub>5</sub>; -C(O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; -C(S)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>; o un radical alifático C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituído, o **R<sub>3</sub>** y **R<sub>4</sub>** junto con el nitrógeno de puente forman un radical cicloalquilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido; un grupo heterociclilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido o un radical heteroarilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido;

- 50 En otra realización preferida de la invención, **R<sub>5</sub>**, **R<sub>6</sub>** y **R<sub>7</sub>** representan independientemente un átomo de hidrógeno; un radical alifático C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituído;

- 55 un radical cicloalquilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido; un grupo radical cicloalquil-alquilo C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado en el que o bien el grupo alquilo y/o bien el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos monosustituído; un grupo cicloalquilo C<sub>3-9</sub> o cicloalquilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo está condensado con otro sistema de anillo mono o policíclico sustituido o no sustituido;

un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical arilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido, ramificado o no

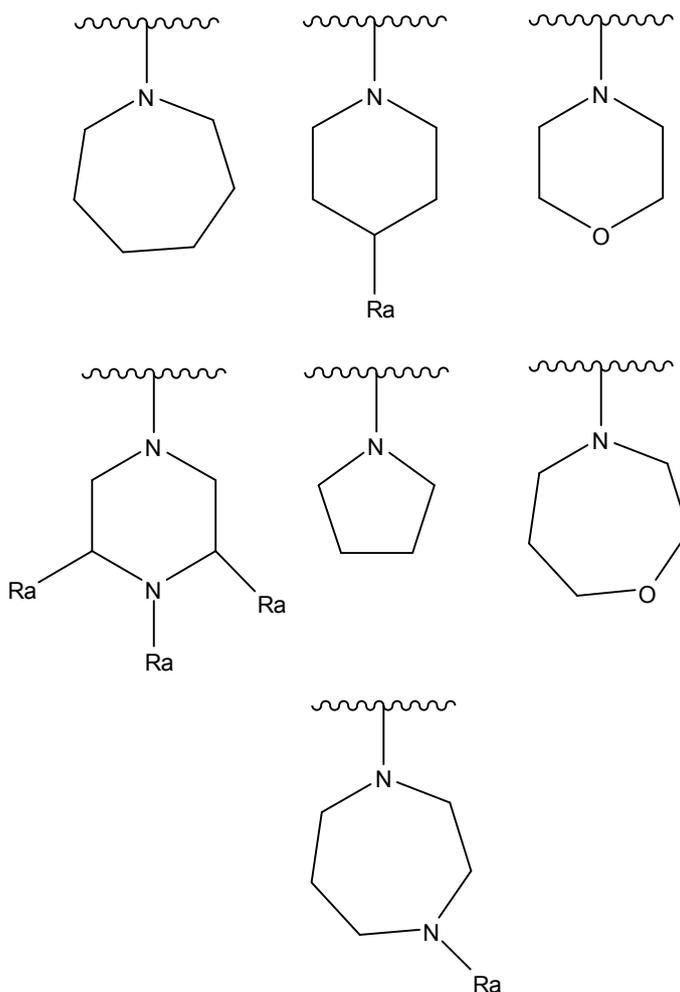
ramificado o un grupo benzhidrilo al menos monosustituido;

un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical heteroarilalquilo  $C_{1-10}$  sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; un radical heterociclilo  $C_{3-9}$  no aromático sustituido o no sustituido; un radical heterociclalquilo  $C_{1-10}$  sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado;

- 5 un grupo radical heterocicloalquilo  $C_{1-10}$  o heterociclilo  $C_{3-9}$  sustituido o no sustituido en el que el grupo heterociclilo está condensado con otro sistema de anillo mono o policíclico sustituido o no sustituido.

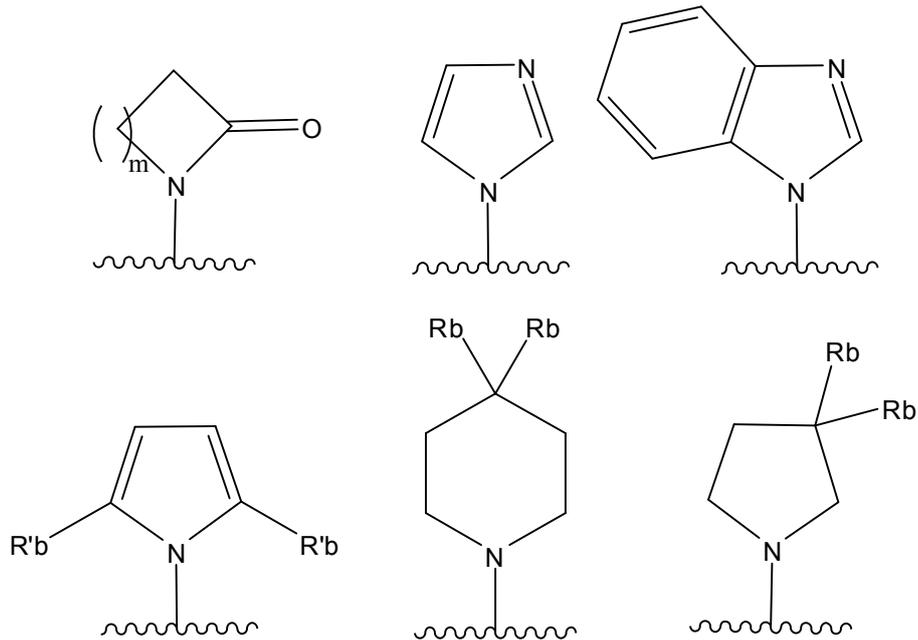
En una realización más particular y preferida de la invención  $R_1$  y  $R_2$  representan independientemente átomo de hidrógeno; un radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; o donde  $R_1$  y  $R_2$  junto con el nitrógeno de puente forman un grupo opcionalmente al menos monosustituido seleccionado de:

10



donde  $R_a$  representa independientemente un hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo  $(C=O)R'$  en el que  $R'$  representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado.

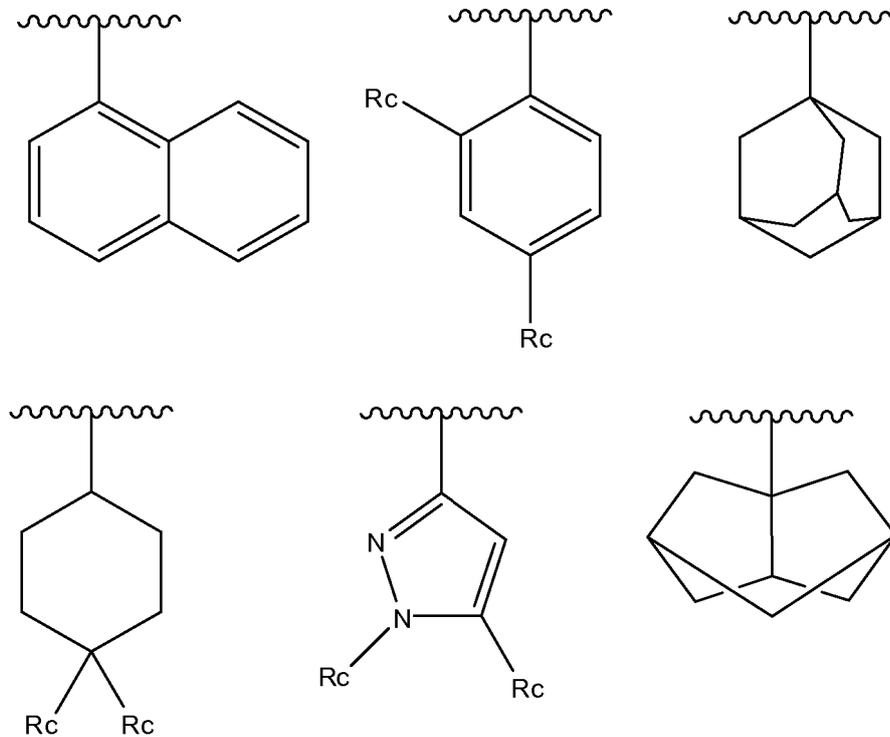
- 15 En otra realización más particular y preferida de la invención  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno; o un  $-COR_5$ ;  $-C(O)NR_5R_6$ ;  $-C(S)NR_5R_6$ ;  $-SO_2R_7$ ; o un radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; y  $R_4$  representa un  $-COR_5$ ;  $-C(O)NR_5R_6$ ;  $-C(S)NR_5R_6$ ;  $-SO_2R_7$ ; o un radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o  $R_3$  y  $R_4$  junto con el nitrógeno de puente forman un grupo seleccionado de:

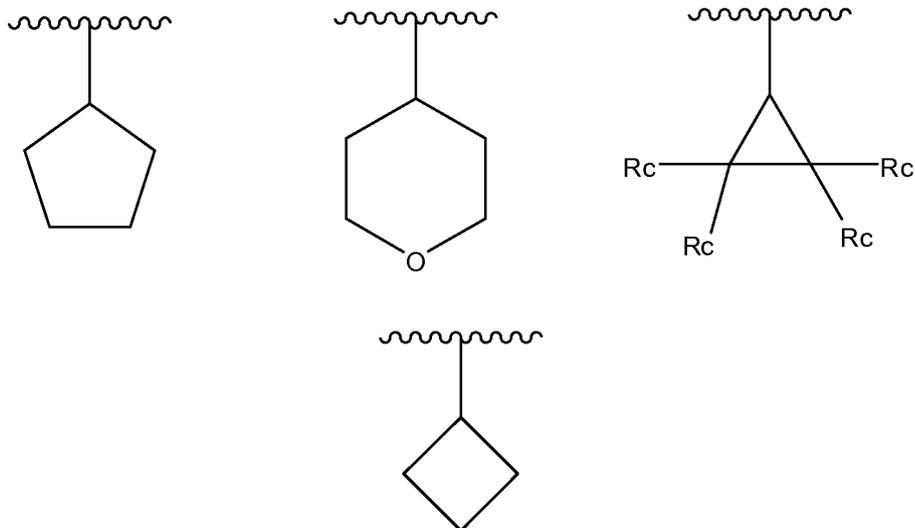


donde  $R_b$  representa independientemente un hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo  $(C=O)R'$  donde  $R'$  representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado;  $R'_b$  es radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido y  $m$  representa 1, 2, 3 o 4.

5

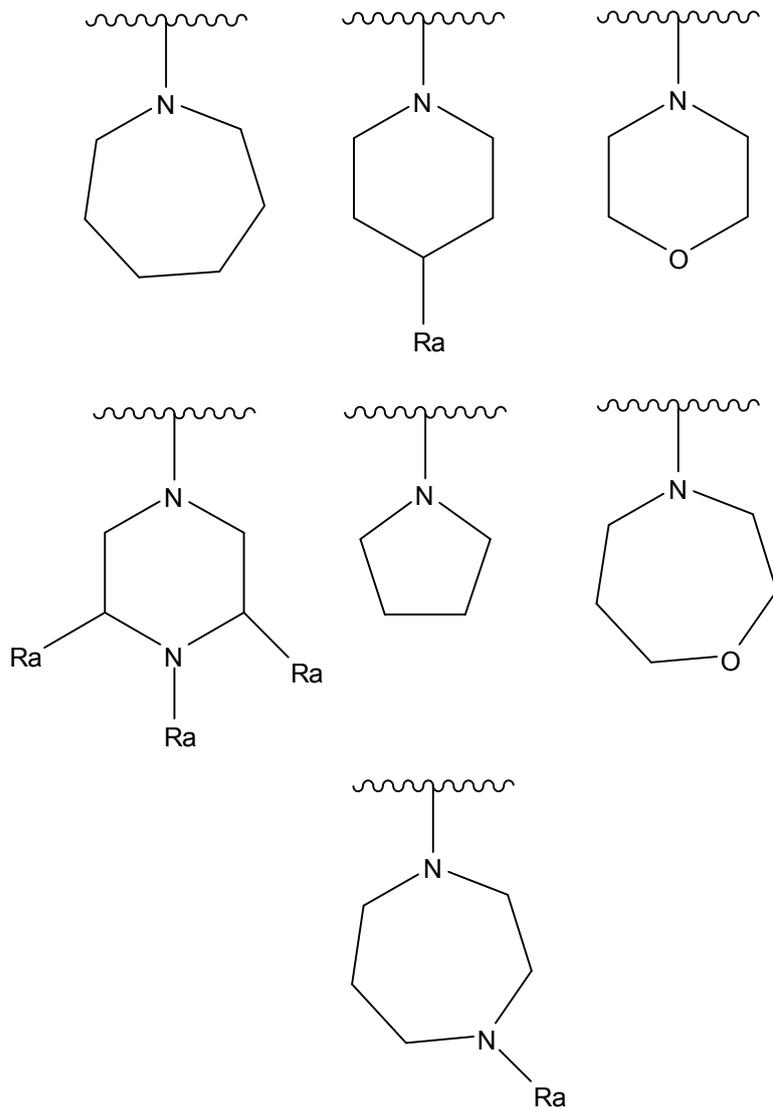
Otra realización más particular y preferida de la invención se ilustra cuando  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  representan independientemente un átomo de hidrógeno; un radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; o un grupo opcionalmente al menos monosustituido seleccionado de:





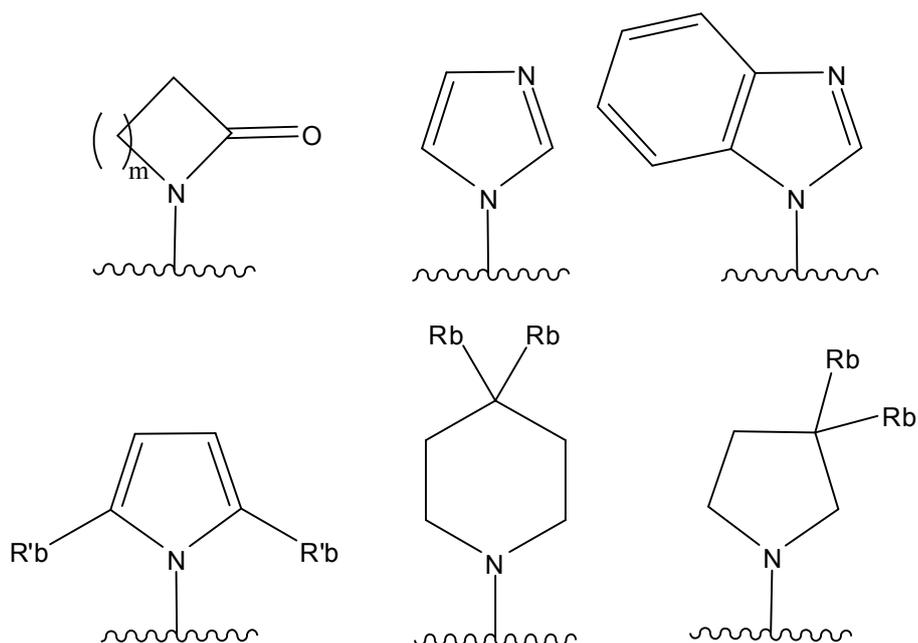
donde  $R_c$  representa independientemente un hidrógeno, un átomo de halógeno, un -OH o un radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido.

- 5 La realización más preferida de la invención es cuando  $R_1$  y  $R_2$  representan independientemente átomo de hidrógeno; un radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; o donde  $R_1$  y  $R_2$  junto con el nitrógeno de puente forman un grupo opcionalmente al menos monosustituido seleccionado de:



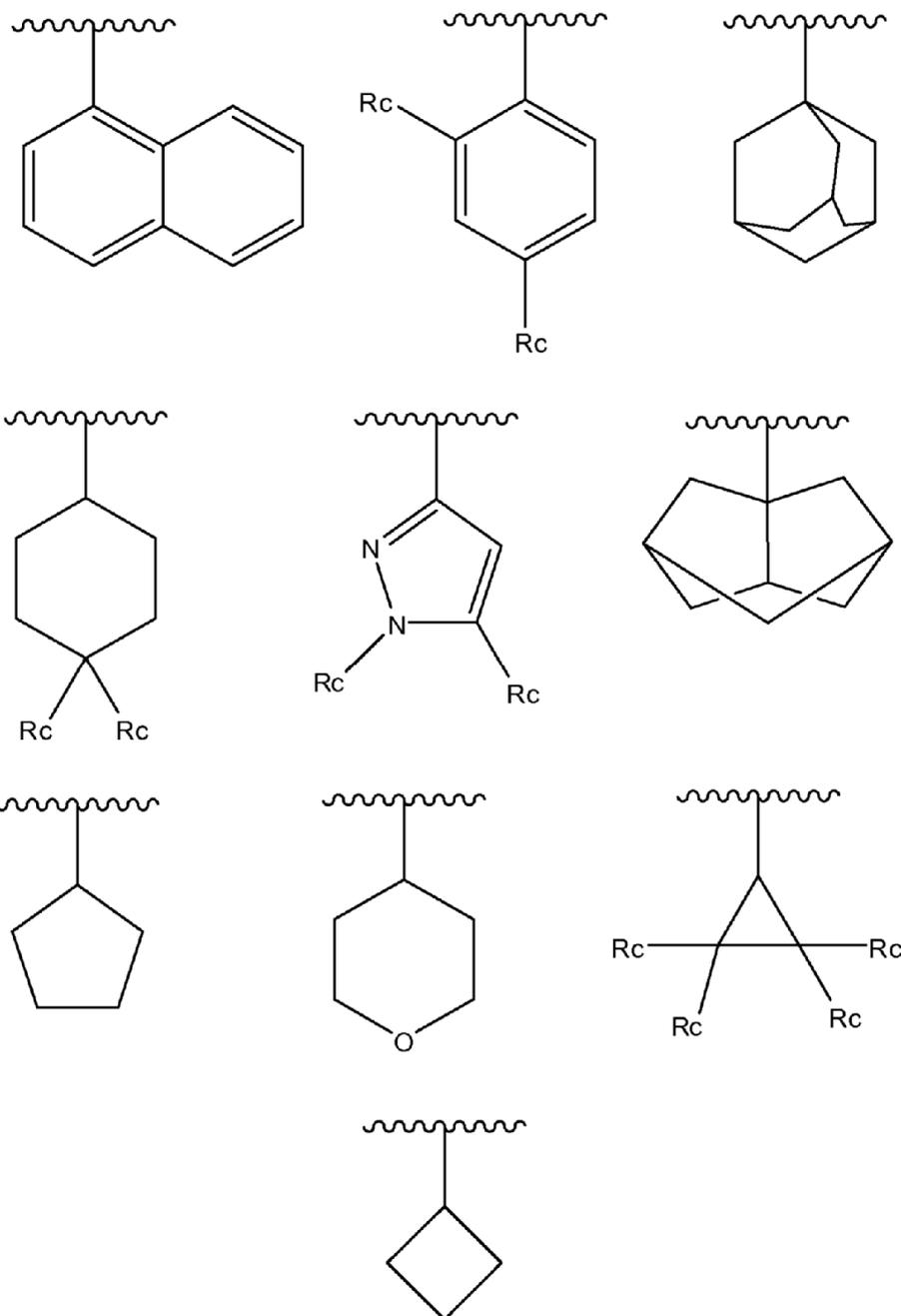
$R_a$  representa independientemente un hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo  $(C=O)R'$  en el que  $R'$  representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado.

- 5  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno; o un  $-COR_5$ ;  $-C(O)NR_5R_6$ ;  $-C(S)NR_5R_6$ ;  $-SO_2R_7$ ; y  $R_4$  representa  $-COR_5$ ;  $-C(O)NR_5R_6$ ;  $-C(S)NR_5R_6$ ;  $-SO_2R_7$  o  $R_3$  y  $R_4$  representan independientemente un átomo de hidrógeno; o un  $-COR_5$ ;  $-C(O)NR_5R_6$ ;  $-C(S)NR_5R_6$  o  $-SO_2R_7$ , o  $R_3$  y  $R_4$  junto con el nitrógeno de puente forman un grupo seleccionado de:



5 donde  $R_b$  representa independientemente un hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo  $-NHR'$  en el que  $R'$  representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado;  $R'_b$  es radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido y  $m$  representa 1, 2, 3 o 4.

$R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  representan independientemente un átomo de hidrógeno; un radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; o un grupo opcionalmente al menos monosustituido seleccionado de:



representado  $R_c$  independientemente un hidrógeno, un átomo de halógeno, un  $-OH$  o un radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido.

y n se selecciona de 2, 3 o 4.

- 5 Los compuestos de la presente invención representados mediante la fórmula (I) descrita anteriormente pueden incluir enantiómeros dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros dependiendo de la presencia de dobles enlaces (por ejemplo Z, E). Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y mezclas de los mismos se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos obtenidos según la invención, si se desea, pueden purificarse mediante procedimientos convencionales, tales como cristalización y cromatografía.
- 10 Donde la preparación de compuestos de la invención da lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Si hay centros quirales, los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales bien mediante síntesis enantioespecífica o bien mediante resolución.

- 15 Una forma farmacéuticamente aceptable preferida es la forma cristalina, incluyendo tal forma en la composición farmacéutica. En el caso de sales y solvatos, los restos de disolvente e iónicos adicionales también deben ser no tóxicos. Los compuestos de la invención pueden presentar diferentes formas polimórficas, se pretende que la

invención abarque todas de tales formas.

Entre los compuestos abarcados por la fórmula general (I), se prefieren particularmente los siguientes compuestos:

- maleato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida
- N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-naftamida
- 5 • 2-fluoro-N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)benzamida
- maleato de N-(1-[2-(piperidin-1-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-adamantilcarboxamida
- maleato de N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida
- clorhidrato de N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclohexanocarboxamida
- clorhidrato de 2,4-dicloro-N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)benzamida
- 10 • clorhidrato de 1,5-dimetil-N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida
- clorhidrato de 3,5-di-terc-butil-N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)benzamida
- clorhidrato de 2-hidroxi-N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)benzamida
- maleato de N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(1-noradamantilcarboxamida)
- 15 • clorhidrato de N-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida
- clorhidrato de N-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida
- clorhidrato de N-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclohexanocarboxamida
- maleato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclohexanocarboxamida
- maleato de N-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclohexanocarboxamida
- 20 • clorhidrato de N-(1-[2-(morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-adamantilcarboxamida
- maleato de N-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-adamantilcarboxamida
- clorhidrato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)1-adamantilcarboxamida
- clorhidrato de N-(1-[2-(morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-noradamantilcarboxamida
- clorhidrato de N-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-noradamantilcarboxamida
- 25 • clorhidrato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)1-noradamantilcarboxamida
- clorhidrato de 2,4-dicloro-N-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)benzamida
- clorhidrato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,4-diclorobenzamida
- clorhidrato de 2,4-dicloro-N-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)benzamida
- clorhidrato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
- 30 • clorhidrato de N-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
- maleato de N-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclopentanocarboxamida
- maleato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclopentanocarboxamida
- maleato de N-(1-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida
- 35 • maleato de N-(1-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)1-adamantilcarboxamida
- maleato de N-(1-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclopentanocarboxamida

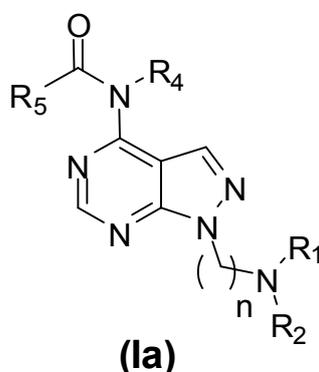
## ES 2 621 353 T3

- maleato de 4-fluoro-N-(1-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)benzamida
  - citrato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-fluorobenzamida
  - citrato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxamida
- 5
- maleato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida
  - maleato de N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclobutanocarboxamida
  - maleato de N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclohexanocarboxamida
  - maleato de N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclopentanocarboxamida
  - maleato de N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida
- 10
- maleato de N-(1-(4-(azepan-1-il)butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida
  - maleato de N-(1-(3-(azepan-1-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida
  - N-(1-(2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida
  - 1-(1-(2-(1,4-oxazepan-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea
  - clorhidrato de 1-terc-butil-3-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
- 15
- clorhidrato de 1-ciclohexil-3-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
  - clorhidrato de 1-adamantil-3-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
  - clorhidrato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-etilurea
  - clorhidrato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-ciclopentilurea
  - clorhidrato de 1-(2,4-diclorofenil)-3-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
- 20
- clorhidrato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-ciclohexilurea
  - clorhidrato de 1-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-etilurea
  - clorhidrato de 1-ciclopentil-3-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
  - clorhidrato de 1-ciclopentil-3-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
  - clorhidrato de 1-etil-3-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
- 25
- clorhidrato de 1-adamantil-3-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
  - clorhidrato de 1-ciclohexil-3-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
  - clorhidrato de 1-(2,4-diclorofenil)-3-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
  - clorhidrato de 1-ciclohexil-3-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
  - clorhidrato de 1-(2,4-diclorofenil)-3-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
- 30
- clorhidrato de 1-terc-butil-3-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
  - clorhidrato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-terc-butilurea
  - maleato de 1-adamantil-3-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
  - citrato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-(2,4-diclorofenil)urea
  - maleato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)urea
- 35
- maleato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea
  - clorhidrato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-butilurea

- clorhidrato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-ciclopropilurea
- clorhidrato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-isopropilurea
- clorhidrato de 1-isopropil-3-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
- clorhidrato de 1-propil-3-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
- 5 • maleato de 1-(1-(4-(azepan-1-il)butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea
- 1-(1-(3-(azepan-1-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea
- 1-(1-(2-(4-terc-butilpiperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea
- maleato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-butiltiurea
- maleato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metiltiurea
- 10 • 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propiltiurea
- 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-etiltiurea
- clorhidrato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-ciclopropiltiurea
- clorhidrato de 2,4-dicloro-N-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)bencenosulfonamida
- clorhidrato de N-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclohexanosulfonamida
- 15 • N-(1-(2-(4-terc-butilpiperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida
- N-(1-(2-(1,4-oxazepan-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida
- N-(1-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida
- N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida
- N-(1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida
- 20 • maleato de N-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida
- maleato de +N-(1-(4-(4-terc-butilpiperidin-1-il)butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida
- 1-(1-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea
- 1-(1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea
- 1-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea
- 25 • 1-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea
- 1-(1-(4-(4-terc-butilpiperidin-1-il)butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea
- 1-(1-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea
- 1-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea
- 2,4-dicloro-N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)bencenosulfonamida
- 30 • N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)metanosulfonamida
- N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)propano-2-sulfonamida
- N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclohexanosulfonamida
- N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)etanosulfonamida
- N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-metilacetamida
- 35 • 1-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-2-ona

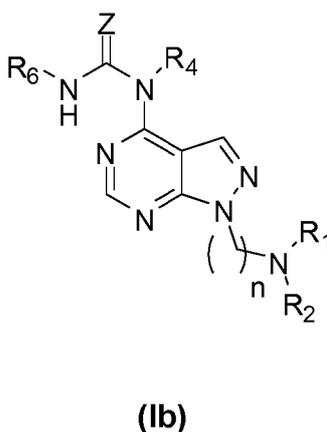
- 4-(1H-imidazol-1-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
- 4-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
- 4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
- 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
- 5 • 4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
- 4-(3-fenilpirrolidin-1-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
- N-metil-1-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-amina
- 4-(piperidin-1-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

10 Una realización específica de la invención es aquella en la que los compuestos de pirazolo[3,4-d]pirimidina de la invención se definen mediante la siguiente fórmula general (Ia):



donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y n tienen los mismos significados que en la fórmula (I).

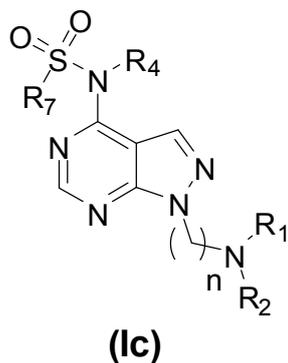
Otra realización específica es aquella en la que los compuestos de pirazolo[3,4-d]pirimidina de la invención se definen mediante la fórmula general (Ib)



15

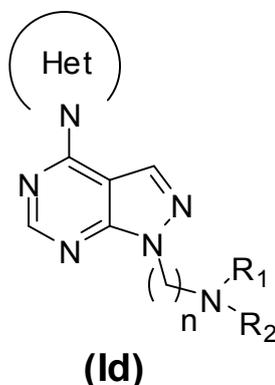
donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y n tienen el mismo significado que en la fórmula (I) y Z representa bien S o bien O.

Se proporciona una realización adicional, específica de la invención donde los compuestos de pirazolo[3,4-d]pirimidina de la invención se representan mediante la fórmula general (Ic):



donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_7$  y  $n$  tienen el mismo significado que en la fórmula (I).

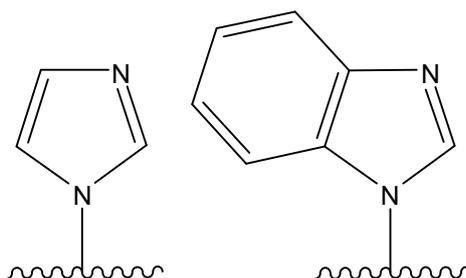
Una realización específica adicional es aquella en la que los compuestos de pirazolo[3,4-*d*]pirimidina de la invención se definen mediante la fórmula general (Id):



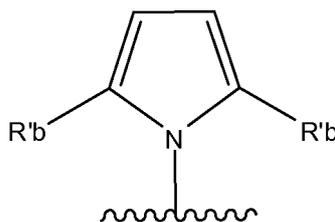
5

donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $n$  tienen el mismo significado que en la fórmula (I) y Het representa con el N un radical cicloalquilo  $C_{3-9}$  sustituido o no sustituido; un radical heterocíclico  $C_{3-9}$  sustituido o no sustituido o un radical heteroarilo  $C_{3-9}$  sustituido o no sustituido.

10 En una realización todavía más particular, los compuestos de fórmula (Id') son los compuestos de fórmula general (Id) donde Het representa particularmente un grupo seleccionado de:

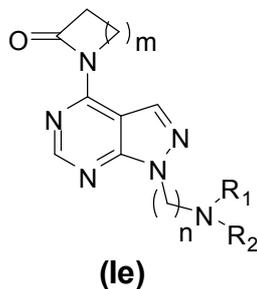


Asimismo, en una realización particular más los compuestos de fórmula general (Id) se designan como compuestos de fórmula (Id'') cuando Het se representa particularmente por el siguiente grupo:



15 donde  $R'_b$  es un radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido.

Una realización específica adicional es aquella en la que los compuestos de pirazolo[3,4-*d*]pirimidina de la invención se definen mediante la fórmula general (Ie):

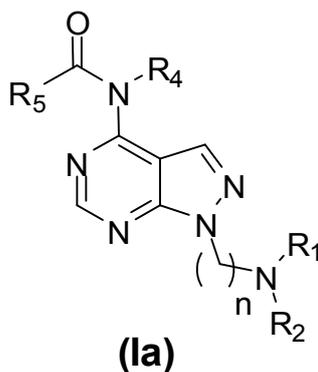


donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $n$  tienen el mismo significado que en la fórmula (I) y  $m$  representa 1, 2, 3 o 4.

- 5 En otro aspecto la invención se refiere a los procedimientos para obtener los compuestos de fórmula general (I). Se han desarrollado varios procedimientos para obtener todos los compuestos de la invención. Los diferentes procedimientos se explican como los procedimientos A a F.

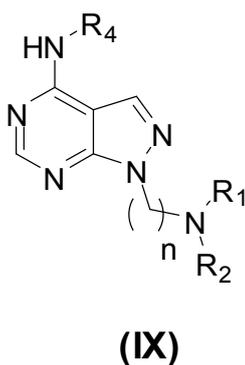
#### Procedimiento A

Se describe un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (Ia):

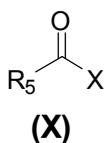


10

que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula general (IX):



con un compuesto de fórmula general (X):



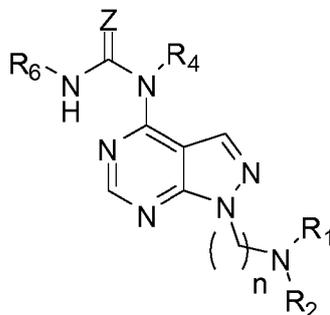
- 15 en las que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $n$  tienen los significados como en la fórmula general (I) y X es un halógeno.

La reacción de los compuestos de fórmula (IX) y (X) se lleva a cabo preferiblemente en un intervalo de temperatura de 90-125 °C en un disolvente aprótico tal como tolueno o tetrahydrofurano en presencia de una base orgánica tal

como piridina o DMAP. Alternativamente la reacción puede llevarse a cabo en un reactor de microondas.

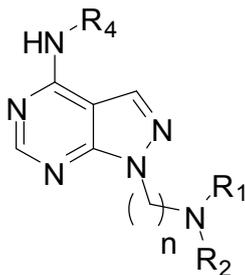
### Procedimiento B

El procedimiento de síntesis de compuestos de fórmula (Ib):



(Ib)

- 5 comprende la reacción entre un compuesto de fórmula general (IX):



(IX)

con un compuesto de fórmula general (XI):

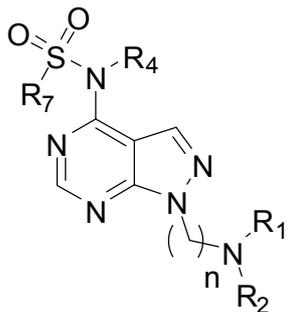


en las que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_6$  y  $n$  tienen los significados como en la fórmula general (I) y  $Z$  representa O o S.

- 10 La reacción de los compuestos de fórmula (IX) y (XI) se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente aprótico tal como tolueno o acetonitrilo en un intervalo de temperatura de 50-120 °C. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo en un reactor de microondas.

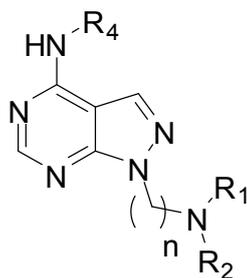
### Procedimiento C

El procedimiento de síntesis de compuestos de fórmula general (Ic):



(Ic)

comprende la reacción entre un compuesto de fórmula general (IX):



(IX)

con un compuesto de fórmula general (XII):

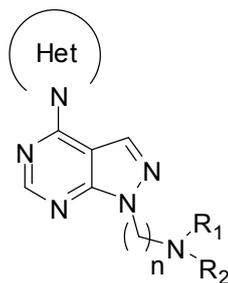


- 5 en las que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_7$  y  $n$  tienen los significados como en la fórmula general (I) y  $X$  representa un halógeno.

La reacción de los compuestos de fórmula (IX) y (XII) se lleva a cabo preferiblemente en un intervalo de temperatura de 50-125 °C en un disolvente aprótico tal como tolueno o tetrahidrofurano en presencia de una base orgánica tal como piridina o DMAP. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo en un reactor de microondas.

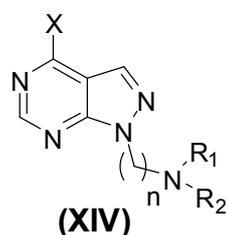
#### Procedimiento D

- 10 El procedimiento de síntesis de compuestos de fórmula general (Id):



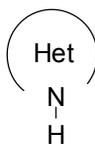
(Id)

comprende la reacción entre un compuesto de fórmula general (XIV):



(XIV)

con un compuesto de fórmula general (XVI):



(XVI)

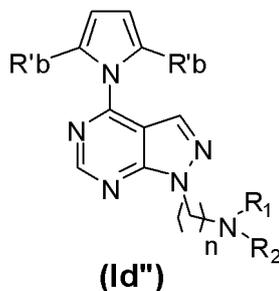
15

donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $n$  tienen los significados como en la fórmula general (I) y  $X$  es un halógeno.

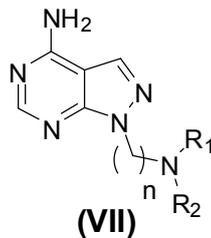
La reacción de los compuestos de fórmula (XIV) y los heterociclos (XVI) se lleva a cabo preferiblemente en un intervalo de temperatura de 0 °C y el punto de ebullición de un disolvente aprótico tal como THF, DMF o piridina en presencia de una base tal como hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio. Estas condiciones son especialmente apropiadas para preparar compuestos de fórmula general (Id') como se ha definido anteriormente, es decir para compuestos donde Het representa un compuesto de tipo imidazol.

5

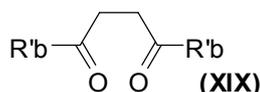
Los compuestos de fórmula (Id''):



se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (VII):



10 con una 1,4-diona de fórmula (XIX):

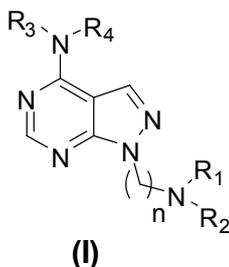


donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y n tienen los mismos significados que en la fórmula (I) y R'<sub>b</sub> es un radical alifático C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido.

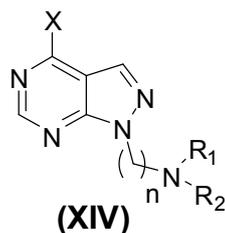
15 La reacción de los compuestos de fórmula (VII) y 1,4 dionas (XIX) se lleva a cabo preferiblemente sin un disolvente o en presencia de un ácido tal como ácido acético a una temperatura de 140-160 °C. Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo en un reactor de microondas.

### Procedimiento E

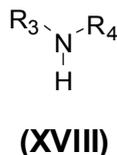
El procedimiento de síntesis de compuestos de fórmula general (I):



20 que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula general (XIV):



con aminas de fórmula general  $R_3R_4NH$  (XVIII):

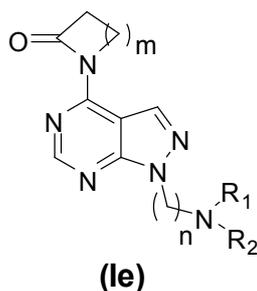


donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $n$  tienen los significados como en la fórmula general (I) y  $X$  es un halógeno.

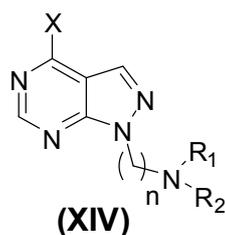
- 5 La reacción de los compuestos de fórmula (XIV) y las aminas (XVIII) se lleva a cabo preferiblemente a un intervalo de temperatura de  $0^\circ\text{C}$  y el punto de ebullición de un disolvente tal como metano, etanol, THF, DMF.

#### Procedimiento F

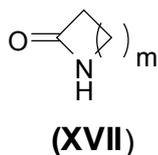
El procedimiento de síntesis de compuestos de fórmula general (Ie):



- 10 comprende la reacción entre un compuesto de fórmula general (XIV):



con un compuesto de fórmula general (XVII):

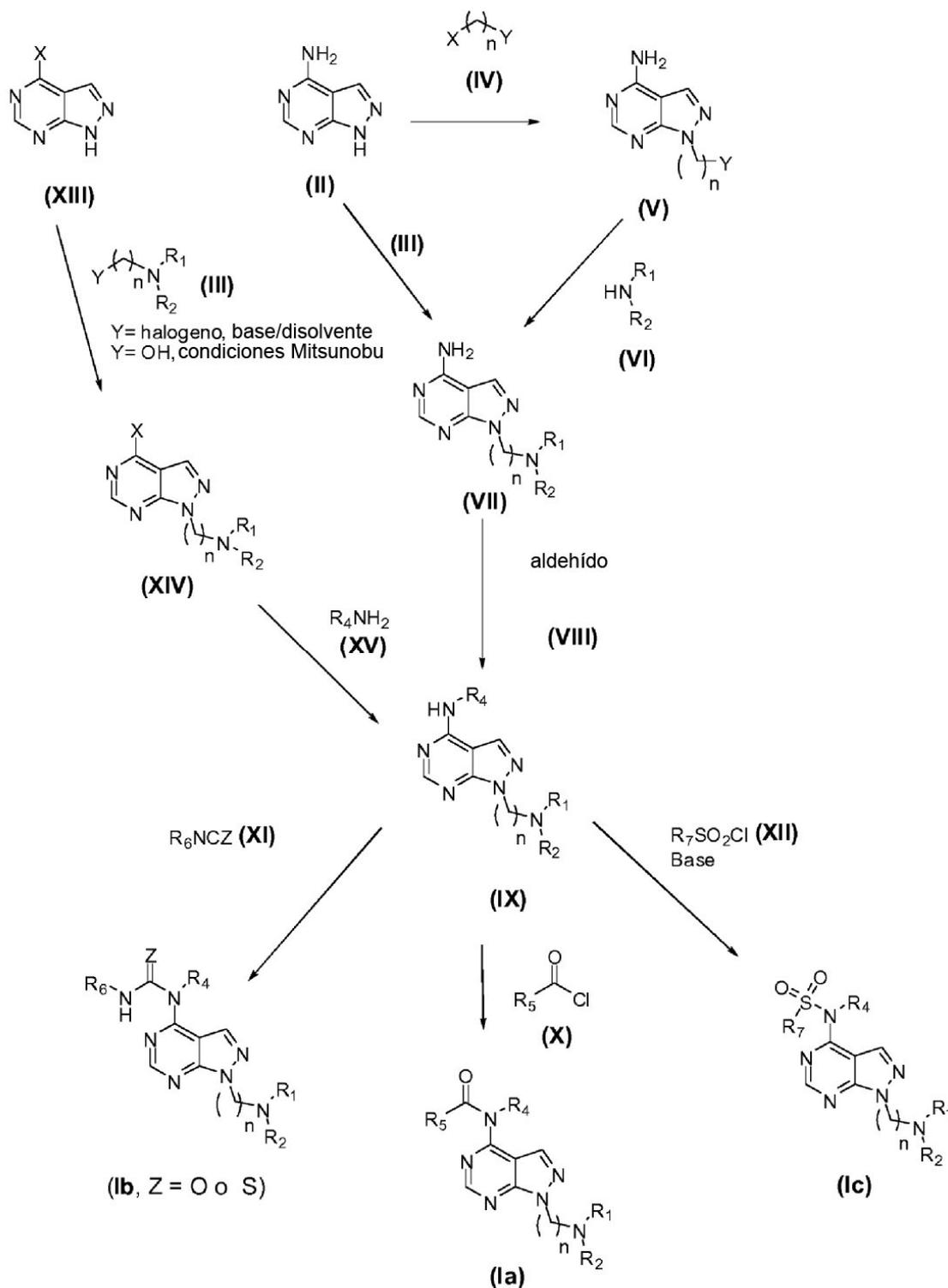


- 15 done  $R_1$ ,  $R_2$  y  $n$  tienen los significados como en la fórmula general (I) y  $m$  se selecciona de 1, 2, 3 o 4 y  $X$  es un halógeno.

- 20 La reacción de los compuestos de fórmula (XIV) y (XVII) se lleva a cabo preferiblemente en condiciones catalíticas, con catálisis tal como diacetato de paladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) o complejo de cloroformo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) en presencia de ligandos tales como xantfos, en presencia de base tal como carbonato de cesio o fosfato de potasio y en disolventes tales como tolueno o 1,4-dioxano en un intervalo de temperatura de  $50^\circ\text{C}$  y el punto de ebullición del disolvente o en un reactor de microondas.

La ruta sintética general que describe los tres procedimientos A a C se muestra en el siguiente esquema 1:

**Esquema 1**



Los compuestos (VII) corresponden a la realización específica de fórmula general (I) en la que  $R_3$  y  $R_4$  son H.

- 5 Tal como se observa en el esquema 1, los tres procedimientos A a C se llevan a cabo mediante la reacción del mismo material de partida, concretamente el compuesto (IX). El compuesto (IX) puede obtenerse mediante aminación reductora de un compuesto de fórmula (VII) con un aldehído (VIII). El tipo de aldehído que va a usarse dependerá del significado del sustituyente  $R_4$  final. Por ejemplo, si  $R_4$  pretende representar un grupo metilo, debe

usarse formaldehído, si se desea un grupo etilo en la posición R<sub>4</sub>, debe usarse acetaldehído, etc.

5 Pueden prepararse los compuestos de fórmula (VII) mediante dos procedimientos diferentes. En un primer procedimiento, se preparan mediante la reacción entre compuestos de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) donde Y es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno o un grupo hidroxilo. Cuando Y es un halógeno la reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente aprótico tal como dimetilformamida (DMF) en presencia de una base inorgánica tal como NaH. Cuando Y es un grupo hidroxilo la reacción se lleva a cabo en condiciones Mitsunobu.

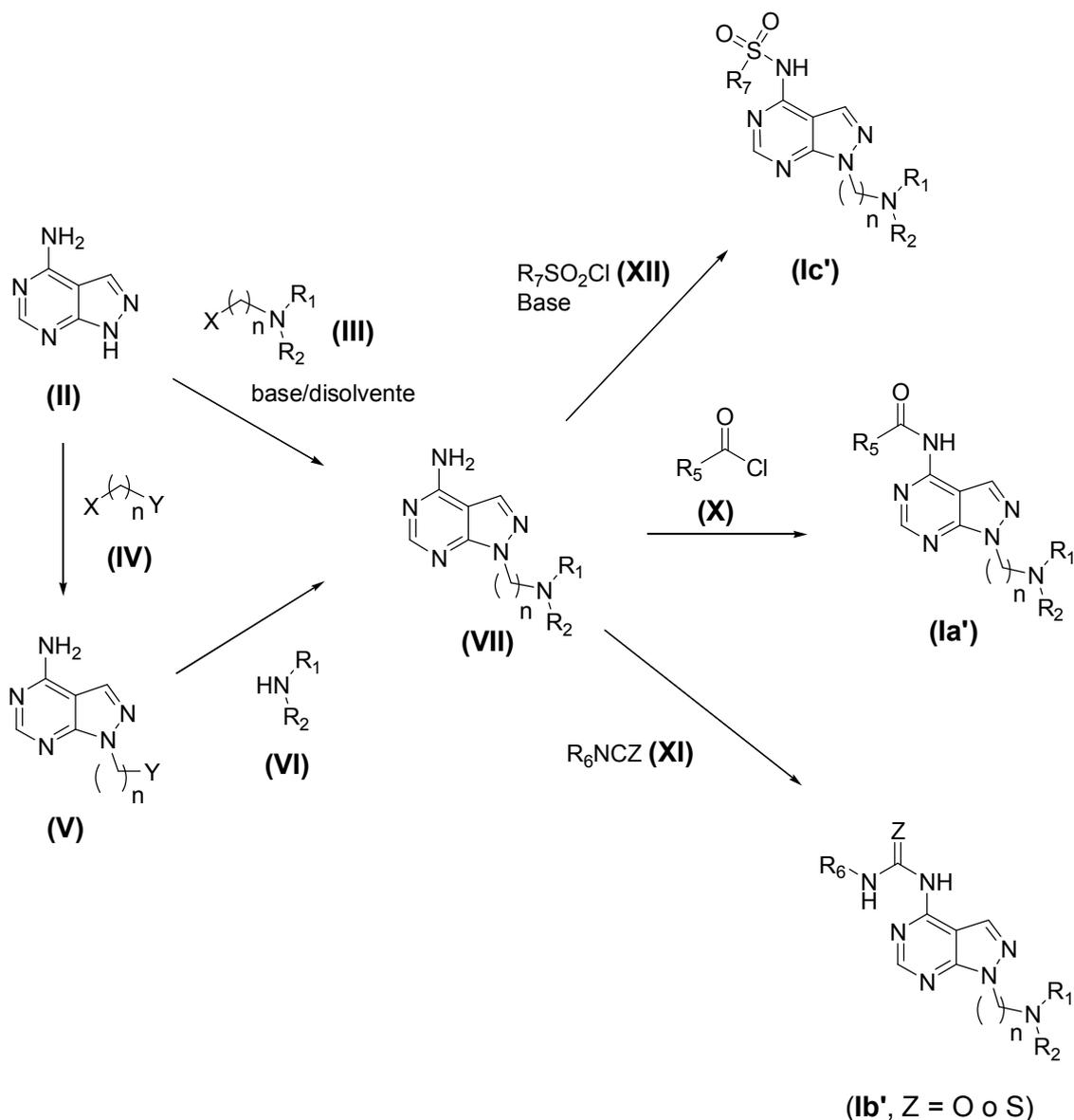
10 Un segundo procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (VII) comprende la reacción entre un compuesto de fórmula (V) donde Y es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno, con una amina de fórmula (VI). La reacción entre compuestos de fórmula (V) y (VI) se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente aprótico tal como dimetilformamida (DMF) en presencia de una base inorgánica, preferiblemente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Puede usarse un agente de activación como NaI.

15 Todos los compuestos (II), (III) y (VI) están disponibles comercialmente. Puede obtenerse alternativamente el compuesto de fórmula (II) mediante procedimientos descritos en la bibliografía [documento WO2007126841; R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.* 784-790 (1956); S. Gupta *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, 771-780 (2008)] y pueden obtenerse compuestos de fórmula (III) y (VI) mediante procedimientos convencionales. A su vez, pueden prepararse compuestos de fórmula general (V) mediante la reacción de compuestos II con compuestos de fórmula (IV) donde X e Y son diferentes grupos salientes adecuados. La reacción de compuestos de fórmula (II) y (IV) se lleva a cabo preferiblemente pero sin limitarse a, en un disolvente aprótico, tal como dimetilformamida (DMF) en presencia de  
20 una base inorgánica, tal como NaH.

Alternativamente, el material de partida de los procedimientos A, B y C, concretamente el compuesto (IX) puede obtenerse a través de la reacción de un compuesto de fórmula general (XIV) con un compuesto de fórmula (XV). Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente aprótico tal como DMF o en un disolvente prótico tal como etanol en un intervalo de temperatura de desde 0 °C hasta el punto de ebullición del disolvente. Pueden prepararse compuestos de fórmula (XIV) mediante la reacción entre compuestos de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula (III) donde X es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente aprótico tal como dimetilformamida (DMF) en presencia de una base inorgánica tal como NaH. Los compuestos de fórmula (XIII) están disponibles comercialmente.

30 Pueden prepararse compuestos de fórmula general (Ia), (Ib) y (Ic) en las que R<sub>4</sub> es hidrógeno [a las que se hace referencia en el esquema a continuación como (Ia'), (Ib') y (Ic')] mediante la reacción directa del producto intermedio (VII) con los compuestos (X), (XI) y (XII) respectivamente. Las rutas sintéticas de preparación de compuestos (Ia'), (Ib') y (Ic') en las que R<sub>4</sub> es hidrógeno se representan en el siguiente esquema 2:

## Esquema 2



La reacción de compuestos de fórmula (VII) y (X) se lleva a cabo preferiblemente en un intervalo de temperatura de 90-125 °C en un disolvente aprótico tal como tolueno o tetrahidrofurano en presencia de una base orgánica tal como piridina o DMAP. Alternativamente la reacción puede llevarse a cabo en un reactor de microondas.

- 5 Pueden prepararse compuestos de fórmula (Ib') mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (XI) en la que R<sub>6</sub> es según se definió anteriormente. Los compuestos de fórmula (XI) están disponibles comercialmente.

La reacción de compuestos de fórmula (VII) y (XI) se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente aprótico tal como tolueno o acetonitrilo en un intervalo de temperatura de 50-120 °C. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo en un reactor de microondas.

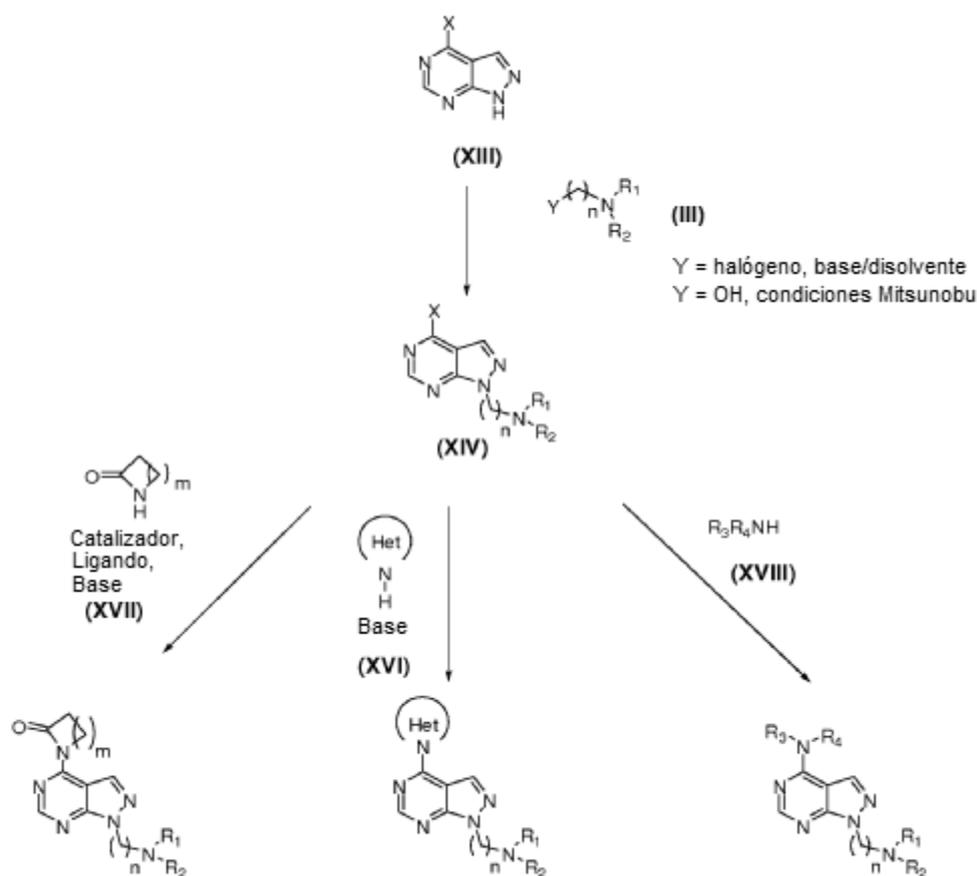
- 10

Pueden prepararse compuestos de fórmula (Ic') mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (XII) en la que R<sub>7</sub> es según se definió anteriormente. Los compuestos de fórmula (XII) están disponibles comercialmente.

- 15 La reacción de compuestos de fórmula (VII) y (XII) se lleva a cabo preferiblemente en un intervalo de temperatura de 50-125 °C en un disolvente aprótico tal como tolueno o tetrahidrofurano en presencia de una base orgánica tal como piridina o DMAP. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo en un reactor de microondas.

Las rutas sintéticas de preparación de compuestos (Ib'), (I) y (Ic) según los procedimientos D, E y F se representan en el siguiente esquema 3:

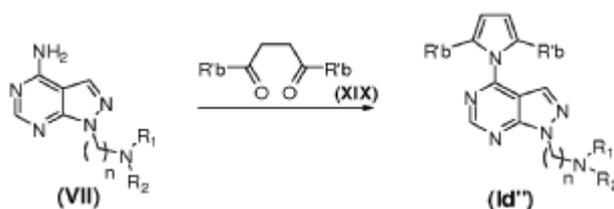
Esquema 3



5 Como se observa en el esquema 3 los tres procedimientos D a F se llevan a cabo por reacción del mismo material de partida, concretamente el compuesto (XIV). El compuesto (XIV) puede prepararse por reacción entre compuestos de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula (III) donde Y es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente aprótico tal como dimetilformamida (DMF) en presencia de una base inorgánica tal como NaH. Los compuestos de fórmula (XIII) están disponibles comercialmente.

10 Finalmente, la ruta sintética de preparación de los compuestos (Id''), es decir, los compuestos de fórmula (I) donde R<sub>3</sub> junto con R<sub>4</sub> forman fracciones de tipo pirrólico según el procedimiento F se representa en el siguiente esquema 4:

Esquema 4:



15 R'b como se ha expresado anteriormente representa independientemente un radical alifático C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido.

20 Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso terapéutico de los compuestos de fórmula general (I). Tal como se mencionó anteriormente, los compuestos de fórmula general (I) muestran una fuerte afinidad por receptores sigma y pueden comportarse como agonistas, antagonistas, agonistas inversos, antagonistas parciales o agonistas parciales de los mismos. Por este motivo, son adecuados para el tratamiento y la profilaxis de trastornos y enfermedades mediadas por los receptores sigma, especialmente, receptor sigma-1. En este sentido, los compuestos de fórmula (I) son muy buenos ansiolíticos e inmunosupresores y son muy útiles en el tratamiento y la

5 profilaxis de diarrea, trastornos lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de la cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a fármacos y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunitarias. Los compuestos de fórmula (I) son especialmente adecuados para el tratamiento del dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia. El DOLOR se define por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (*International Association for the Study of Pain*), IASP) como “una experiencia emocional y sensorial desagradable asociada con daño tisular real o posible, o descrita en cuanto a tal daño” (IASP, *Classification of chronic pain*, 2ª edición, IASP Press (2002), 210). Aun cuando el dolor es siempre subjetivo, sus causas o síndromes pueden clasificarse.

15 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general I o una sal, profármaco, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un portador, aditivo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Los aditivos o materiales auxiliares pueden seleccionarse entre portadores, excipientes, materiales de soporte, lubricantes, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes, acondicionadores del aroma tales como azúcares, antioxidantes y/o aglutinantes. En el caso de supositorios, esto puede implicar ceras o ésteres de ácidos grasos o conservantes, emulsionantes y/o portadores para aplicación parenteral. La selección de estos aditivos y/o materiales auxiliares y las cantidades que van a usarse dependerán de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

25 La composición farmacéutica según la invención puede estar adaptada a cualquier forma de administración, ya sea por vía oral o por vía parenteral, por ejemplo por vía pulmonar, por vía nasal, por vía rectal y/o por vía intravenosa. Por tanto, la formulación según la invención puede estar adaptada para la aplicación tópica o sistémica, particularmente para la aplicación dérmica, subcutánea, intramuscular, intraarticular, intraperitoneal, pulmonar, bucal, sublingual, nasal, percutánea, vaginal, oral o parenteral.

Preparaciones adecuadas para aplicaciones orales son píldoras, gomas de mascar, cápsulas, gránulos, gotas o jarabes.

Preparaciones adecuadas para aplicaciones parenterales son soluciones, suspensiones, preparaciones secas reconstituibles o pulverizaciones.

30 Los compuestos de la invención como depósitos en forma disuelta o en parches, para aplicación percutánea.

Las aplicaciones para la piel incluyen pomadas, geles, cremas, lociones, suspensiones o emulsiones.

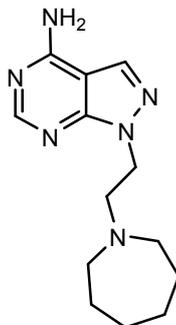
La forma preferida para aplicación rectal es por medio de supositorios.

35 La cantidad de principio activo que debe administrarse al paciente depende del peso del paciente, el tipo de aplicación, el estado y la gravedad de la enfermedad. Normalmente, en seres humanos se administran de 1 a 500 mg del principio activo al día en una o varias dosis.

Se describen a continuación varios ejemplos a modo de ilustración de la invención y no la limitan de ningún modo.

### Ejemplos de preparación de un producto intermedio de fórmula (VII)

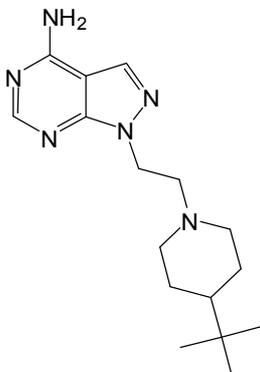
#### a) Síntesis de 1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



40 Se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 0,547 g, 16,3 mmoles) sobre una solución de 4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (II) (2,0 g, 15,0 mmoles) en DMF anhidra (40 ml). Se agitó la mezcla a ta durante 1 h y después se añadió gota a gota una solución en DMF anhidra (2 ml) de 1-(2-cloroetil)azepano (2,393 g, 15,0 mmoles). Se agitó la mezcla a ta durante 18 h, se dejó enfriar hasta ta y se vertió en una solución ac. de NaHCO<sub>3</sub>. Se añadió dietil éter y

se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con dietil éter y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Se vertió el residuo en hexano y se filtró produciendo 1,13 g de 1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 8,15 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,6 (sa, 2H), 4,3 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 2,9 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 2,55 (m, 4H), 1,4 (m, 8H).

5 **b) Síntesis de 1-(2-(4-terc-butilpiperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

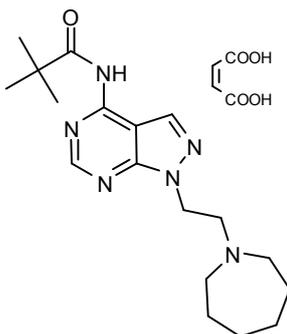


10 Se añadió en porciones 4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (II) (1,5 g, 0,011 moles) a una suspensión de NaH (al 60 % en aceite mineral, 0,410 g, 0,012 moles) en 20 ml de DMF anhidra. Tras agitar durante 2 h a ta, se añadió gota a gota una solución de 1-bromo-2-clorobutano (1,06 ml, 0,013 moles) en 4 ml de DMF anhidra. Se agitó la reacción a ta durante 18 horas, se enfrió a 0 °C y se extinguió con agua. Se concentró la mezcla al vacío, se trató con EtOAc y se filtró; se concentró la solución y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente desde 100 % de EtOAc hasta EtOAc/MeOH 9:1) produciendo 1,02 g de 1-(2-(4-terc-butilpiperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina como un sólido blanco.

15 Se agitaron 1-(2-(4-terc-butilpiperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,250 g, 0,001 moles), clorhidrato de 4-terc-butilpiperidina (0,405 g, 0,002 moles),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,524 g, 0,004 moles) y una cantidad catalítica de NaI en una solución de 10 ml de DMF anhidra durante 16 h a 95 °C. Se concentró la mezcla a presión reducida, se trató con EtOAc y se filtró. Se evaporó la solución hasta sequedad y se trató el residuo con éter de petróleo y se decantó produciendo 0,225 g de un sólido blanco.

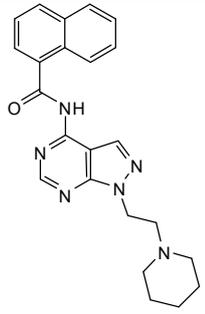
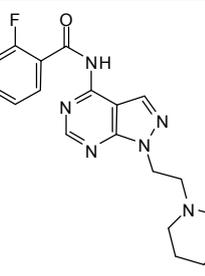
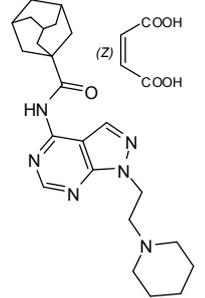
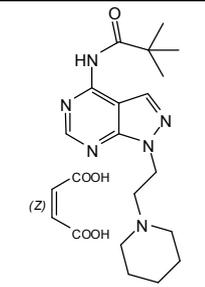
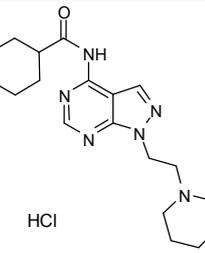
**Ejemplos de preparación de compuestos de fórmula general (I)**

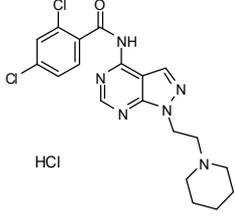
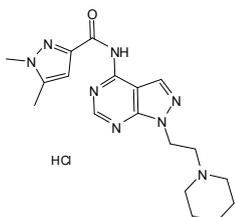
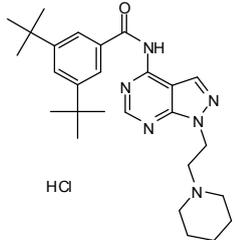
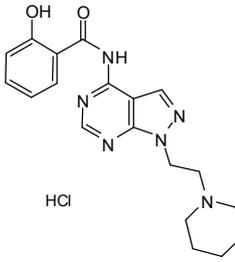
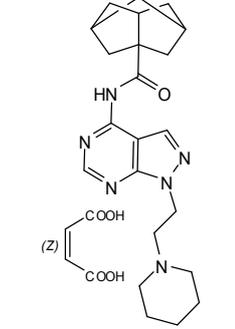
20 **Ejemplo 1: síntesis de maleato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida**

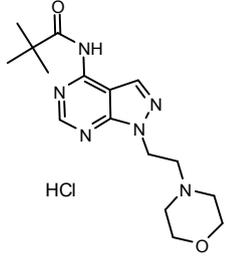
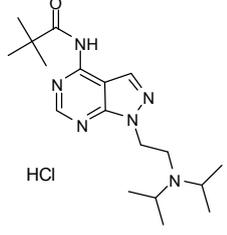
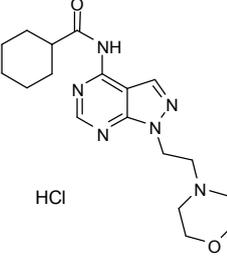
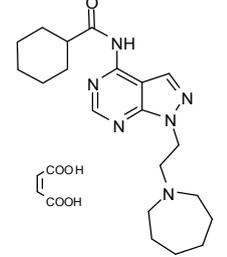
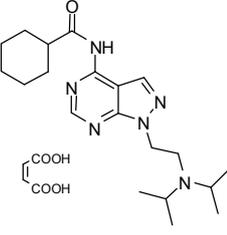
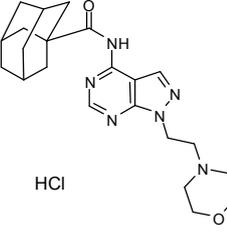


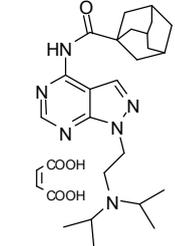
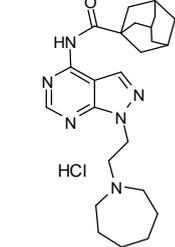
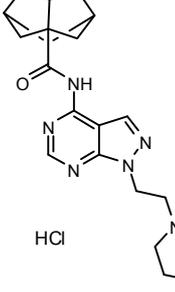
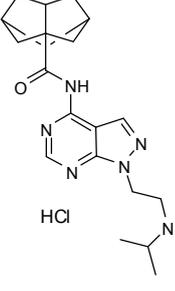
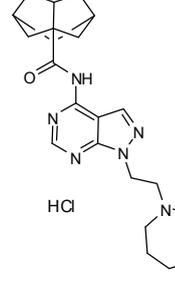
25 Se calentaron 1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,300 g, 1,152 mmoles), cloruro de pivalóilo (0,278 g, 2,30 mmoles) en 3 ml de piridina anhidra con DMAP catalítica en un reactor de microondas CEM durante 15 minutos a 130°C. Se concentró la mezcla a presión reducida y se repartió en EtOAc y sol. de NaOH ac. al 10 %. Se lavaron las fases orgánicas con agua, se secaron y se evaporaron hasta sequedad. A una solución agitada enfriada con hielo en 2,5 ml de MeOH, se le añadieron gota a gota 0,145 g (1,25 mmoles) de ácido maleico en 1 ml de MeOH. Tras agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente al vacío y se lavó el residuo con dietil éter obteniendo 450 mg de maleato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 8,67 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,89 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 3,80 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 3,65 – 3,38 (m, 4H), 2,04 – 1,86 (m, 4H), 1,81 – 1,65 (m, 4H), 1,38 (s, 9H).

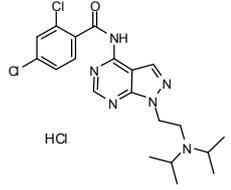
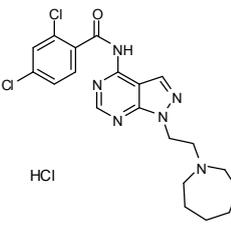
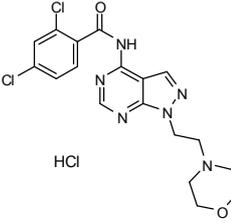
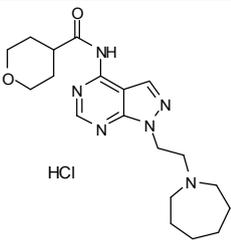
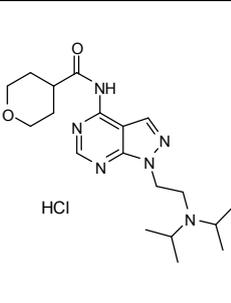
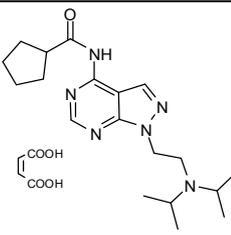
30 Se prepararon los ejemplos (2-43) siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 1:

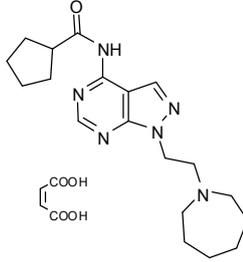
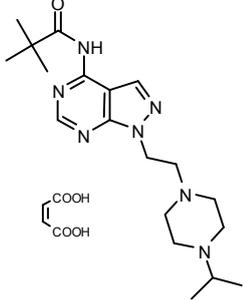
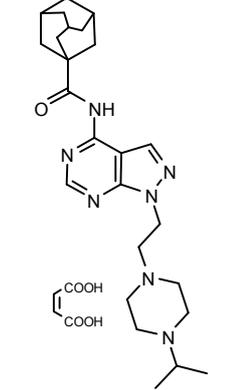
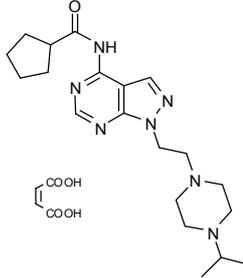
Ej.	Estructura	Nombre	RMN
2		N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-naftamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 8,87 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 – 7,52 (m, 3H), 4,65 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,56 – 2,46 (m, 4H), 1,57 – 1,48 (m, 4H), 1,47 – 1,33 (m, 2H).
3		2-fluoro-N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)benzamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,77 (s, 2H), 7,93 (td, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,79 – 7,64 (m, 1H), 7,51 – 7,28 (m, 2H), 4,97 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,78 – 3,70 (m, 2H), 2,10 – 1,92 (m, 2H), 1,92 – 1,67 (m, 3H), 1,67 – 1,46 (m, 1H).
4		maleato de N-(1-[2-(piperidin-1-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-adamantilcarboxamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm: 10,65 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 6,0 (s, 2H), 4,75 (m, 2H), 3,6 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 2,0 (m, 10H), 1,7-1,4 (m, 11H).
5		maleato de N-(1-[2-(piperidin-1-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il) pivalamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm: 10,75 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 6,0 (s, 2H), 4,8 (m, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,0 (m, 2H), 1,8-1,5 (m, 6H), 1,3 (s, 9H).
6		clorhidrato de N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclohexanocarboxamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,75 (2s, 2H), 4,95 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,05 (t, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,0-1,75 (m, 10H), 1,6-1,3 (m, 6H).

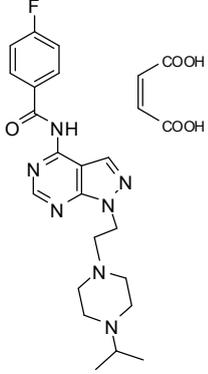
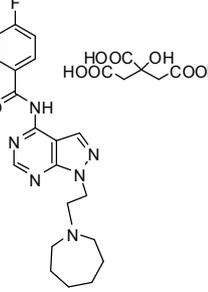
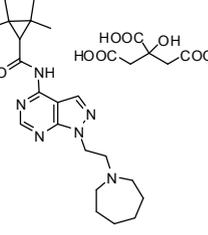
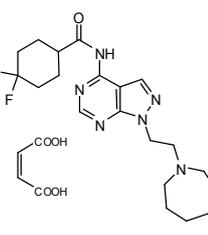
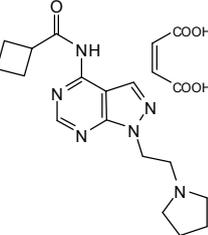
Ej.	Estructura	Nombre	RMN
7	 <p>HCl</p>	clorhidrato de 2,4-dicloro-N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)benzamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,75 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,55 (dd, J = 1,9 Hz; 8,4 Hz, 1H), 4,95 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,05 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 2,0-1,45 (m, 6H).
8	 <p>HCl</p>	clorhidrato de 1,5-dimetil-N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,88 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,97 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,77 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 3,15 - 2,95 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,05 - 1,90 (m, 2H), 1,90 - 1,68 (m, 3H), 1,66 - 1,47 (m, 1H).
9	 <p>HCl</p>	clorhidrato de 3,5-di-terc-butil-N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)benzamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm: 8,75 (sa, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,7 (s, 1H), 4,9 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,6 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 1,8 (m, 6H), 1,35 (s, 18H).
10	 <p>HCl</p>	clorhidrato de 2-hidroxi-N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)benzamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm: 8,75 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,59 - 7,46 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,89 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,74 - 3,54 (m, 4H), 3,06 - 2,87 (m, 2H), 1,94 - 1,56 (m, 5H), 1,47 - 1,27 (m, 1H).
11	 <p>(Z)</p>	maleato de N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(1-noradamantil)carboxamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm: 10,53 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,82 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,28 - 3,10 (m, 4H), 2,85 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 2,41 - 2,25 (m, 2H), 2,25 - 2,07 (m, 2H), 2,07 - 1,95 (m, 2H), 1,95 - 1,80 (m, 2H), 1,80 - 1,41 (m, 10H).

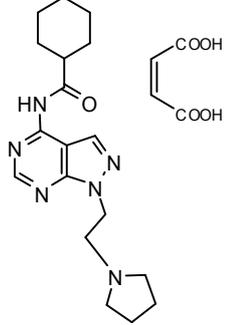
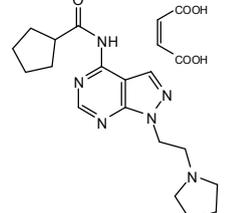
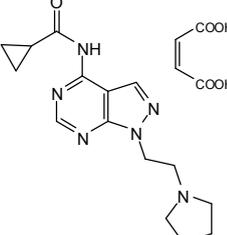
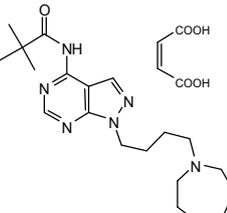
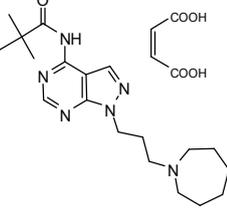
Ej.	Estructura	Nombre	RMN
12		clorhidrato de N-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,78 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 4,98 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,17 – 4,00 (m, 2H), 3,84 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,84 – 3,64 (m, 4H), 3,30 – 3,23 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).
13		clorhidrato de N-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,75 (s, 2H), 4,9 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,9 (m, 2H), 3,75 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,45 (d, $J = 6,4$ Hz, 12H), 1,4 (s, 9H).
14		clorhidrato de N-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclohexanocarboxamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,75 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 5,0 (t, $J = 6,0$ Hz, 4H), 4,05 (m, 2H), 3,85 (t, $J = 6,0$ Hz, 4H), 3,7 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,6-1,35 (m, 5H).
15		maleato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclohexanocarboxamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm: 11,23 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 6,22 – 5,96 (m, 2H), 4,94 – 4,61 (m, 2H), 3,79 – 3,51 (m, 4H), 2,68 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,03 – 1,16 (m, 18H).
16		maleato de N-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclohexanocarboxamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 8,7 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,3 (sa, 1H), 6,3 (s, 2H), 5,0 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,6 (d, $J = 6,5$ Hz, 12H), 1,45-1,2 (m, 4H).
17		clorhidrato de N-(1-[2-(morfolinoetil)]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-adamantilcarboxamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,8 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 5,0 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,1 (m, 2H), 3,85-3,65 (m, 8H), 2,1 (m, 9H), 1,85 (m, 6H).

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
18		maleato de N-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-adamantilcarboxamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 8,75 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,4 (sa, 1H), 6,3 (s, 2H), 4,95 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 2,15 (m, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,8 (m, 8H), 1,5 (d, J = 6,6Hz, 12H).
19		clorhidrato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-adamantilcarboxamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,79 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 4,95 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,69 – 3,57 (m, 2H), 3,40 – 3,31 (m, 2H), 2,19 – 2,07 (m, 8H), 2,04 – 1,81 (m, 11H), 1,81 – 1,64 (m, 4H).
20		clorhidrato de N-(1-[2-(morfolino)etil])-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-noradamantilcarboxamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,8 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 4,95 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,1 (m, 2H), 3,85-3,65 (m, 6H), 2,95 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,75 (m, 4H).
21		clorhidrato de N-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-noradamantilcarboxamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,75 (s, 2H), 4,9 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,9 (m, 2H), 3,75 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,15 (m, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,75 (m, 3H), 1,45 (d, J = 6,5 Hz, 12H).
22		clorhidrato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-noradamantilcarboxamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,75 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 6,2 (s, 2H), 4,9 (m, 2H), 3,8 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,9 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,75-1,65 (m, 18H).

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
23		clorhidrato de 2,4-dicloro-N-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)benzamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,75 (s, 2H), 7,7 (s+d, $J = 9,8$ Hz, 2H), 7,5 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,9 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,75 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,45 (d, $J = 6,5$ Hz, 12H).
24		clorhidrato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,4-diclorobenzamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,75 (s, 2H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1H), 4,95 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,84 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,71 – 3,57 (m, 2H), 3,41 – 3,31 (m, 2H), 2,09 – 1,82 (m, 4H), 1,82 – 1,70 (m, 4H).
25		clorhidrato de 2,4-dicloro-N-(1-(2-(morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)benzamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,75 (s, 2H), 7,7 (s+d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 7,55 (dd, $J = 8,3$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,95 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,1 (m, 2H), 3,85 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,75-3,6 (m, 6H).
26		clorhidrato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,76 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 4,94 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,03 (dt, $J = 6,7, 3,6$ Hz, 2H), 3,83 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,76 – 3,43 (m, 4H), 3,36 – 3,33 (m, 2H), 3,09 – 2,86 (m, 1H), 2,04 – 1,81 (m, 8H), 1,81 – 1,66 (m, 4H).
27		clorhidrato de N-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,69, 8,68 (s, 1H), 8,44, 8,44 (s, 1H), 4,94 – 4,80 (m, 2H), 4,02 (dt, $J = 11,3, 3,3$ Hz, 1H), 3,97 – 3,81 (m, 3H), 3,73 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,59 – 3,38 (m, 2H), 2,98 – 2,77, 2,61 – 2,42 (m, 1H), 1,97 – 1,78 (m, 3H), 1,78 – 1,57 (m, 1H), 1,54 – 1,34 (m, 12H).
28		maleato de N-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclopentanocarboxamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 8,75 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 6,3 (s, 2H), 4,95 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,0 (m, 4H), 1,8 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,5 (sa, 12H).

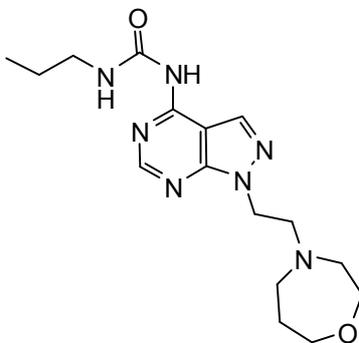
Ej.	Estructura	Nombre	RMN
29		maleato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclopentanocarboxamida	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm: 11,31 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,80 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,26 – 2,99 (m, 4H), 2,06 – 1,41 (m, 17H).
30		maleato de N-(1-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida	RMN de $^1\text{H}$ (CD $_3$ OD) $\delta$ ppm: 8,61 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,62 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,49 – 3,34 (m, 1H), 3,48 – 2,31 (m, 8H), 3,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,29 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
31		maleato de N-(1-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-adamantilcarboxamida	RMN de $^1\text{H}$ (CD $_3$ OD) $\delta$ ppm: 8,61 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 6,29 (s, 4H), 4,62 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,49 – 3,35 (m, 1H), 3,46 – 2,35 (m, 8H), 3,01 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 2,18 – 2,04 (m, 9H), 1,93 – 1,77 (m, 6H), 1,30 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
32		maleato de N-(1-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclopentanocarboxamida	RMN de $^1\text{H}$ (CD $_3$ OD) $\delta$ ppm: 8,59 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 6,28 (s, 4H), 4,61 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,48 – 3,35 (m, 1H), 3,55 – 2,28 (m, 8H), 3,12 – 2,97 (m, 1H), 3,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,11 – 1,55 (m, 8H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
33		maleato de 4-fluoro-N-(1-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)benzamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,67 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 8,8, 5,3 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,29 (s, 4H), 4,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,51 – 3,38 (m, 1H), 3,57 – 2,26 (m, 8H), 3,03 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
34		citrato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-fluorobenzamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,72 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 9,0, 5,3 Hz, 2H), 7,31 (dd, J = 9,0, 8,6 Hz, 2H), 4,88 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,43 – 3,34 (m, 4H), 2,78 (dd, J = 33,0, 14,6 Hz, 4H), 1,96 – 1,85 (m, 4H), 1,77 – 1,68 (m, 4H).
35		citrato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,63 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 4,85 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,46 – 3,37 (m, 4H), 2,79 (dd, J = 28,6, 15,5 Hz, 4H), 1,97 – 1,85 (m, 4H), 1,80 – 1,67 (m, 4H), 1,55 (s, 1H), 1,36 (s, 6H), 1,29 (s, 6H).
36		maleato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,67 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 6,26 (s, 2H), 4,88 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,70 – 3,15 (m, 4H), 2,80 – 2,66 (m, 1H), 2,27 – 2,11 (m, 2H), 2,11 – 1,82 (m, 10H), 1,81 – 1,69 (m, 4H).
37		maleato de N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclobutanocarboxamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,72 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,85 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,61 – 3,40 (m, 1H), 3,94 – 3,04 (m, 4H), 2,52 – 2,20 (m, 4H), 2,20 – 1,86 (m, 6H).

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
38		maleato de N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclohexanocarboxamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 6,24 (s, 2H), 4,85 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,48 – 3,19 (m, 4H), 2,60 (tt, J = 11,7, 3,6 Hz, 1H), 2,21 – 1,68 (m, 9H), 1,65 – 1,24 (m, 5H).
39		maleato de N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclopentanocarboxamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,68 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 6,24 (s, 2H), 4,85 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,61 – 3,20 (m, 4H), 3,09 – 3,02 (m, 1H), 2,18 – 1,59 (m, 12H).
40		maleato de N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,63 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,79 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,44 – 3,20 (m, 4H), 2,22 – 1,75 (m, 5H), 1,18 – 1,05 (m, 2H), 1,05 – 0,93 (m, 2H).
41		maleato de N-(1-(4-(azepan-1-il)butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 6,24 (s, 2H), 4,53 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,29 – 3,22 (m, 4H), 3,22 – 3,13 (m, 2H), 2,02 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,95 – 1,81 (m, 4H), 1,79 – 1,60 (m, 6H), 1,38 (s, 9H).
42		maleato de N-(1-(3-(azepan-1-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,64 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,59 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,52 – 3,33 (m, 2H), 3,27 – 3,16 (m, 4H), 2,48 – 2,30 (m, 2H), 1,98 – 1,80 (m, 4H), 1,78 – 1,66 (m, 4H), 1,38 (s, 9H).

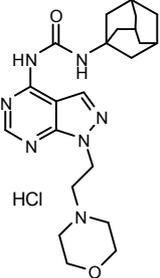
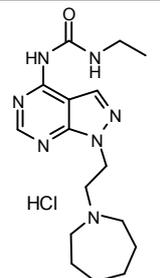
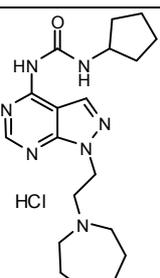
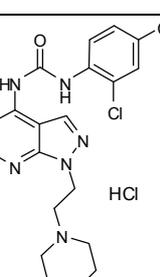
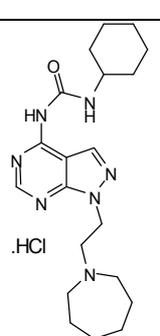
Ej.	Estructura	Nombre	RMN
43		N-(1-(2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,60 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 4,61 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,96 – 2,89 (m, 2H), 2,89 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,81 – 2,62 (m, 2H), 1,72 (t, J = 10,9 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

**Ejemplo 44: síntesis de 1-(1-(2-(1,4-oxazepan-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea**



- 5 Se calentaron 1-(2-(1,4-oxazepan-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,039 g, 0,149 mmoles), isocianato de propilo (0,032 g, 0,376 mmoles) en 3 ml de tolueno en un reactor de microondas CEM durante 20 minutos a 140 °C. Se concentró la mezcla a presión reducida, se trató con acetonitrilo y se filtró produciendo 6 mg de 1-(1-(2-(1,4-oxazepan-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 8,54 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 4,55 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,62 – 3,52 (m, 2H), 3,42 – 3,26 (m, 2H), 3,08 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,79 – 2,63 (m, 4H), 1,84 – 1,71 (m, 2H), 1,72 – 1,57 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
- 10 Se prepararon los ejemplos (45-74) siguiendo el mismo procedimiento que el ejemplo 44:

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
45		clorhidrato de 1-terc-butil-3-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,65 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 4,98 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,20 – 3,97 (m, 2H), 3,84 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,91 – 3,57 (m, 4H), 3,34 – 3,19 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).
46		clorhidrato de 1-ciclohexil-3-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,66 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 4,97 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,20 – 3,98 (m, 2H), 3,84 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,88 – 3,60 (m, 4H), 3,38 – 3,17 (m, 2H), 2,05 – 1,91 (m, 1H), 1,90 – 1,57 (m, 4H), 1,55 – 1,08 (m, 6H).

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
47		clorhidrato de 1-adamantil-3-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,64 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 4,97 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,17 – 3,98 (m, 2H), 3,84 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,93 – 3,59 (m, 4H), 3,41 – 3,15 (m, 2H), 2,23 – 2,03 (m, 9H), 1,86 – 1,69 (m, 6H).
48		clorhidrato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-etilurea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,67 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 4,95 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,69 – 3,56 (m, 2H), 3,47 – 3,35 (m, 4H), 2,15 – 1,84 (m, 4H), 1,84 – 1,69 (m, 4H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
49		clorhidrato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-ciclopentilurea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,67 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 4,95 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,31 – 4,13 (m, 1H), 3,83 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,69 – 3,55 (m, 2H), 3,40 – 3,29 (m, 2H), 2,18 – 1,86 (m, 6H), 1,86 – 1,49 (m, 10H).
50		clorhidrato de 1-(2,4-diclorofenil)-3-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm: 11,3 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,4 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz, 1H), 4,8 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,5 (m, 2H), 3,15 (m, 2H).
51		clorhidrato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-ciclohexilurea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,67 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 4,95 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,79 – 3,71 (m, 1H), 3,68 – 3,53 (m, 2H), 3,41 – 3,30 (m, 2H), 2,08 – 1,84 (m, 6H), 1,84 – 1,70 (m, 6H), 1,70 – 1,58 (m, 1H), 1,54 – 1,24 (m, 5H).

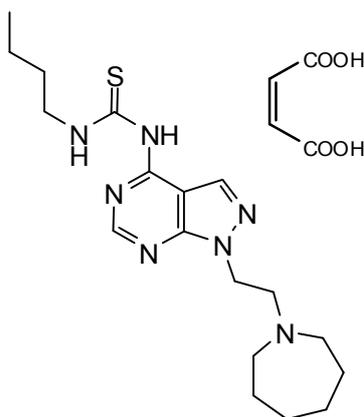
Ej.	Estructura	Nombre	RMN
52		clorhidrato de 1-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-etilurea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,68 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 4,92 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,90 (hept, J = 6,5 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,40 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 6,5 Hz, 12H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
53		clorhidrato de 1-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,65 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 4,95 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,2 (m, 1H), 3,9 (m, 2H), 3,75 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,65-1,45 (m, 6H), 1,45 (d, J = 6,6 Hz, 12H).
54		clorhidrato de 1-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,65 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 4,95 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,2 (m, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,05 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,05 (m, 4H), 1,95-1,5 (m, 10H).
55		clorhidrato de 1-etil-3-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,65 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 4,95 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,4 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,8 (m, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
56		clorhidrato de 1-adamantil-3-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,65 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 4,95 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,05 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 2,15 (m, 9H), 2,0 (m, 2H), 1,55 (m, 10H).
57		clorhidrato de 1-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,65 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 4,89 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,91 (hept, J = 6,6 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,72 - 3,56 (m, 1H), 2,09 - 1,89 (m, 2H), 1,89 - 1,75 (m, 2H), 1,73 - 1,56 (m, 1H), 1,45 (dd, J = 6,5, 1,6 Hz, 12H), 1,62 - 1,20 (m, 5H).

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
58		clorhidrato de 1-(2,4-diclorofenil)-3-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,74 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 4,90 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,91 (hept, J = 6,7 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 6,4 Hz, 12H).
59		clorhidrato de 1-ciclohexil-3-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 4,95 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,1 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 2,0 (m, 4H), 1,85-1,15 (m, 13H).
60		clorhidrato de 1-(2,4-diclorofenil)-3-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,75 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,4 (dd, J = 8,9 Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,95 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,1 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,9-1,75 (m, 3H), 1,55 (m, 1H).
61		clorhidrato de 1-terc-butil-3-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,63 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 4,97 - 4,84 (m, 2H), 3,90 (hept, J = 6,6 Hz, 2H), 3,78 - 3,71 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,45 (d, J = 6,5 Hz, 12H).
62		clorhidrato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-terc-butilurea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm: 10,25 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 4,82 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,50 - 3,34 (m, 4H), 3,26 - 3,07 (m, 2H), 1,87 - 1,73 (m, 4H), 1,71 - 1,50 (m, 4H), 1,38 (s, 9H).
63		maleato de 1-adamantil-3-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,57 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 6,26 (s, 2H), 4,85 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,70 - 3,07 (m, 4H), 2,22 - 2,04 (m, 9H), 2,04 - 1,86 (m, 4H), 1,86 - 1,61 (m, 10H).

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
64		citrato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-(2,4-diclorofenil)urea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 7,89 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,68 – 2,35 (m, 4H), 1,97 (c, J = 15,4 Hz, 4H), 1,20 – 0,97 (m, 4H), 0,97 – 0,76 (m, 4H).
65		maleato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)urea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,58 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 6,24 (s, 2H), 4,84 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,43 – 3,34 (m, 4H), 1,99 – 1,82 (m, 4H), 1,87 (s, 2H), 1,81 – 1,60 (m, 4H), 1,51 (s, 6H), 1,05 (s, 9H).
66		maleato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,60 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 6,27 (s, 2H), 4,87 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,69 – 3,12 (m, 4H), 3,38 – 3,32 (m, 2H), 2,03 – 1,85 (m, 4H), 1,85 – 1,71 (m, 4H), 1,71 – 1,57 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
67		clorhidrato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-butilurea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,67 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 4,95 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,69 – 3,54 (m, 2H), 3,45 – 3,33 (m, 2H), 3,37 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,05 – 1,86 (m, 4H), 1,82 – 1,71 (m, 4H), 1,69 – 1,54 (m, 2H), 1,44 (dc, J = 14,2, 7,1 Hz, 2H), 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
68		clorhidrato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-ciclopropilurea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,65 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 4,93 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,74 – 3,49 (m, 2H), 3,43 – 3,28 (m, 2H), 2,91 – 2,67 (m, 1H), 2,09 – 1,82 (m, 4H), 1,85 – 1,68 (m, 4H), 0,94 – 0,75 (m, 2H), 0,73 – 0,57 (m, 2H).
69		clorhidrato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-isopropilurea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,67 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 4,95 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,04 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,74 – 3,52 (m, 2H), 3,43 – 3,26 (m, 2H), 2,11 – 1,84 (m, 4H), 1,84 – 1,63 (m, 4H), 1,29 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
70		clorhidrato de 1-isopropil-3-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,67 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 4,92 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,04 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,82 – 3,69 (m, 2H), 3,26 – 3,09 (m, 2H), 2,30 – 2,10 (m, 2H), 2,10 – 1,89 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
71		clorhidrato de 1-propil-3-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,67 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 4,92 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,81 – 3,72 (m, 2H), 3,32 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,27 – 3,08 (m, 2H), 2,27 – 2,09 (m, 2H), 2,09 – 1,95 (m, 2H), 1,79 – 1,51 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
72		maleato de 1-(1-(4-(azepan-1-il)butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,56 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,50 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 3,41 – 3,30 (m, 2H), 3,13 – 3,00 (m, 4H), 3,00 – 2,86 (m, 2H), 2,08 – 1,91 (m, 2H), 1,87 – 1,73 (m, 4H), 1,73 – 1,52 (m, 8H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
73		1-(1-(3-(azepan-1-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,55 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 4,48 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,44 – 3,28 (m, 2H), 2,69 – 2,58 (m, 4H), 2,58 – 2,46 (m, 2H), 2,24 – 2,01 (m, 2H), 1,78 – 1,48 (m, 10H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
74		1-(1-(2-(4-terc-butilpiperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,55 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 4,59 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,43 – 3,29 (m, 2H), 3,19 – 3,01 (m, 2H), 2,88 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,15 – 1,93 (m, 2H), 1,76 – 1,53 (m, 4H), 1,44 – 1,16 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,85 (s, 9H).

**Ejemplo 75: síntesis de maleato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-butiltiurea**



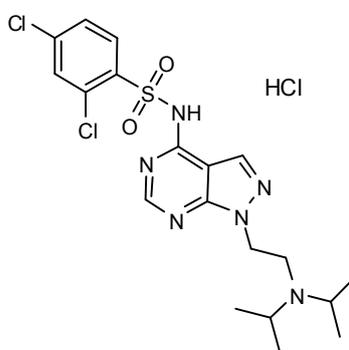
Se calentaron 1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,100 g, 0,384 mmoles), tioisocianato de propilo (0,133 g, 1,154 mmoles) en 4 ml de tolueno en un reactor de microondas CEM durante 60 min. a 150 °C. Se concentró la mezcla a presión reducida, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc) se trató con acetonitrilo y se filtró produciendo 23 mg de un sólido blanco. A una solución agitada enfriada con hielo de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-butiltiourea en 0,5 ml de MeOH, se le añadieron gota a gota 7,5 mg de ácido maleico en 0,5 ml de MeOH. Tras agitar durante 15 minutos a ta, se filtró el sólido y se lavó el residuo con dietil éter obteniendo 26 mg de maleato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-butiltiourea. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 8,63 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 6,24 (s, 2H), 4,89 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 – 3,39 (m, 4H), 2,01 – 1,85 (m, 4H), 1,85 – 1,65 (m, 6H), 1,49 (dc, J = 14,3, 7,3 Hz, 2H), 1,01 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Se prepararon los ejemplos (76-79) siguiendo el mismo procedimiento que el ejemplo 75:

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
76		maleato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metiltiourea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,63 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,89 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,66 – 2,99 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,06 – 1,83 (m, 4H), 1,83 – 1,66 (m, 4H).
77		1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propiltiourea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 12,01 – 11,72 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 4,63 – 4,43 (m, 2H), 3,74 (dd, J = 12,4, 6,9 Hz, 2H), 3,23 – 2,99 (m, 2H), 2,89 – 2,53 (m, 4H), 1,95 – 1,72 (m, 2H), 1,62 – 1,44 (m, 8H), 1,07 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
78		1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-etiltiourea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,58 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 4,57 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,77 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,87 – 2,62 (m, 4H), 1,73 – 1,47 (m, 8H), 1,34 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
79		clorhidrato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-ciclopropiltiurea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,63 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 4,90 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,72 – 3,52 (m, 2H), 3,34 – 3,11 (m, 1H), 3,43 – 3,08 (m, 2H), 2,21 – 1,82 (m, 4H), 1,82 – 1,66 (m, 4H), 1,08 – 0,85 (m, 2H), 0,85 – 0,69 (m, 2H).

**Ejemplo 80: síntesis de clorhidrato de 2,4-dicloro-N-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)benzenosulfonamida**

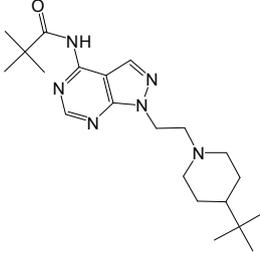
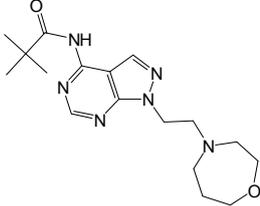
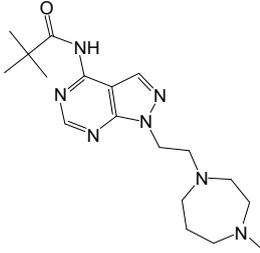
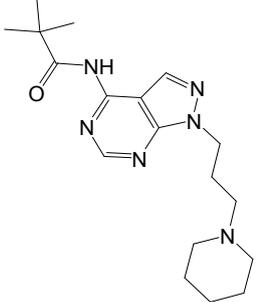
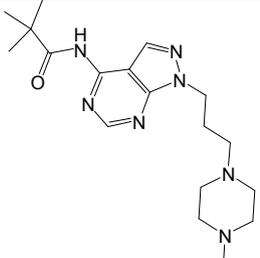


- 5 A una solución de NaH (9,15 mg, 0,381 mmoles) en 3 ml de DMF anhidra, se le añadió gota a gota una solución de 1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,381 mmoles) en 2 ml de DMF anhidra a 0 °C. Se agitó la mezcla a 50 °C durante 1 h. Después, se añadió cloruro de sulfonilo (98 mg, 0,400 mmoles) en 1 ml de DMF anhidra y se calentó la mezcla a 60 °C durante 26 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante dos días adicionales, se añadió 1 ml de agua y se evaporó el disolvente hasta sequedad.
- 10 Se repartió el producto en bruto entre EtOAc y agua. Se secó la fase orgánica y se evaporó al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/MeOH= 10:1). Se añadió 1 ml de una solución 4 M de dioxano·HCl a una solución de 1 en 1,5 ml de DCM anhidro, a 0 °C. Tras 15 minutos, se evaporó el producto hasta sequedad, se trató con dietil éter y se filtró obteniendo 15 mg de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 8,54 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 4,81 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,90 (hept, J = 6,6 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 12H).
- 15

Se preparó el ejemplo (81) siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 80:

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
81		clorhidrato de N-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclohexanosulfonamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,53 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 4,79 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,89 (hept, J = 6,6 Hz, 2H), 3,78 – 3,63 (m, 3H), 3,11 – 2,94 (m, 1H), 2,36 – 2,22 (m, 2H), 1,98 – 1,84 (m, 2H), 1,81 – 1,68 (m, 1H), 1,68 – 1,49 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 12H), 1,47 – 1,16 (m, 2H).

Se prepararon los ejemplos (82-88) siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 1:

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
82		N-(1-(2-(4-terc-butilpiperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,61 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 4,61 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,09 (dt, $J = 11,8, 3,1$ Hz, 2H), 2,89 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,02 (td, $J = 12,0, 2,0$ Hz, 2H), 1,75 – 1,59 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,26 (cd, $J = 12,4, 3,7$ Hz, 2H), 1,09 – 0,93 (m, 1H), 0,85 (s, 9H).
83		N-(1-(2-(1,4-oxazepan-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 8,70 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 4,88 – 4,42 (m, 2H), 3,91 – 3,55 (m, 4H), 3,31 – 3,02 (m, 2H), 2,99 – 2,67 (m, 4H), 2,07 – 1,74 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).
84		N-(1-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 8,69 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 4,55 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,08 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,86 – 2,72 (m, 4H), 2,63 – 2,49 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,84 – 1,73 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).
85		N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,61 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 4,50 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,53 – 2,33 (m, 6H), 2,24 – 2,07 (m, 2H), 1,65 – 1,50 (m, 4H), 1,50 – 1,42 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).
86		N-(1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,61 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 4,52 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,85 – 2,30 (m, 10H), 2,25 (s, 3H), 2,17 – 2,05 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
87		maleato de N-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,60 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 6,28 (s, 4H), 4,61 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,29-2,38 (m, 4H), 3,01 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).
88		maleato de N-(1-(4-(4-terc-butilpiperidin-1-il)butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,63 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,54 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,63 – 3,45 (m, 2H), 3,20 – 3,03 (m, 2H), 2,87 (t, $J = 12,6$ Hz, 2H), 2,12 – 1,88 (m, 4H), 1,79 – 1,63 (m, 2H), 1,57 – 1,42 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 0,91 (s, 9H).

Se prepararon los ejemplos (89-95) siguiendo los mismos procedimientos que en el ejemplo 44:

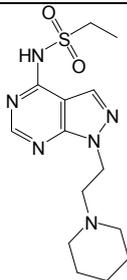
Ej.	Estructura	Nombre	RMN
89		1-(1-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,55 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 4,53 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,41 – 3,32 (m, 2H), 3,06 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,82 – 2,69 (m, 4H), 2,55 – 2,44 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,79 – 1,58 (m, 4H), 1,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).
90		1-(1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,55 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 4,49 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,36 – 3,32 (m, 2H), 2,68 – 2,19 (m, 8H), 2,42 – 2,33 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,16 – 2,04 (m, 2H), 1,73 – 1,58 (m, 2H), 1,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H).

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
91		1-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,55 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 4,48 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,38 – 3,30 (m, 2H), 2,51 – 2,28 (m, 6H), 2,22 – 2,04 (m, 2H), 1,66 (h, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,56 (p, $J = 5,6$ Hz, 4H), 1,52 – 1,38 (m, 2H), 1,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).
92		1-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,54 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 4,58 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,91 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,71 – 2,49 (m, 4H), 2,46 – 2,28 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,66 (h, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).
93		1-(1-(4-(4-terc-butilpiperidin-1-il)butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,54 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 4,46 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,36 – 3,31 (m, 2H), 3,03 – 2,93 (m, 2H), 2,42 – 2,34 (m, 2H), 1,93 (dt, $J = 14,7, 6,9$ Hz, 4H), 1,72 – 1,60 (m, 4H), 1,54 – 1,42 (m, 2H), 1,30 (cd, $J = 12,7, 3,6$ Hz, 2H), 1,09 – 1,04 (m, 1H), 1,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,85 (s, 9H).
94		1-(1-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,55 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 4,59 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,49 – 3,42 (m, 2H), 3,42 – 3,37 (m, 2H), 3,37 – 3,32 (m, 2H), 2,92 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,58 – 2,52 (m, 2H), 2,52 – 2,46 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,66 (h, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
95		1-(1-(2-(piperidin-1-yl)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-yl)-3-propilurea	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,54 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 4,58 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,37 – 3,31 (m, 2H), 2,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,55 – 2,46 (m, 4H), 1,65 (h, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,59 – 1,49 (m, 4H), 1,48 – 1,38 (m, 2H), 1,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

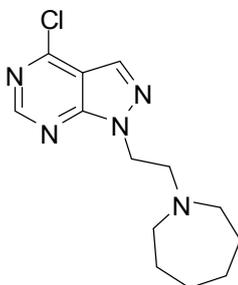
Se prepararon los ejemplos (96-100) siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 80:

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
96		2,4-dicloro-N-(1-(2-(piperidin-1-yl)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-yl)benzenosulfonamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 8,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 4,92 – 4,42 (m, 2H), 3,23 – 2,95 (m, 2H), 2,81 – 2,32 (m, 4H), 1,92 – 1,17 (m, 6H).
97		N-(1-(2-(piperidin-1-yl)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-yl)metanosulfonamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 8,21 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 4,50 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,83 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,45 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 1,57 – 1,45 (m, 4H), 1,45 – 1,32 (m, 2H).
98		N-(1-(2-(piperidin-1-yl)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-yl)propano-2-sulfonamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 8,16 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 4,57 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,31 (p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,99 – 2,91 (m, 2H), 2,68 – 2,44 (m, 4H), 1,71 – 1,53 (m, 4H), 1,47 – 1,40 (m, 2H), 1,43 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).
99		N-(1-(2-(piperidin-1-yl)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-yl)ciclohexanosulfonamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , mezcla de rotámeros aprox. 1,4:1) $\delta$ ppm: 8,31/8,15 (2 x s, 1H), 7,93/7,92 (2 x s, 1H), 4,56/4,48 (2 x t, $J = 6,5; 5,4$ Hz, 2H), 3,12 – 2,82 (m, 3H), 2,63 – 2,41 (m, 4H), 2,27 (m, 2H), 1,98 – 1,08 (m, 14H).

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
100		N-(1-(2-(piperidin-1-yl)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)etanosulfonamida	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 8,33 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 4,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,32 – 3,22 (m, 2H), 3,09 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,81 – 2,70 (m, 4H), 1,72 – 1,57 (m, 4H), 1,57 – 1,45 (m, 2H), 1,39 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

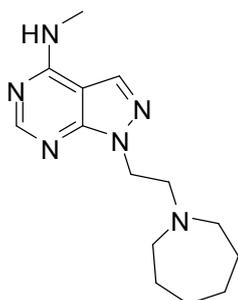
### Ejemplo 101: síntesis de N-(1-(2-(azepan-1-yl)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-metilacetamida

#### Etapa 1.- 1-(2-(azepan-1-yl)etil)-4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina



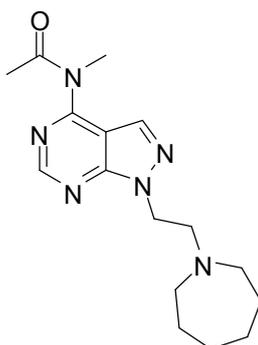
- 5 Se añadió 1-(2-(azepan-1-yl)etil)-4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (100 mg, 0,65 mmol) en DMF anhidra (2 ml) a una suspensión de NaH (91 mg, dispersión al 60 % en aceite mineral) en DMF anhidra (3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. A continuación, se añadió clorhidrato de 1-(2-(cloroetil)azepano (192 mg, 0,97 mmol) en porciones a -15 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 3 h. El disolvente se evaporó hasta sequedad y el residuo se diluyó en etil éter, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto
- 10 en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 1-(2-(azepan-1-yl)etil)-4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (40 mg, 0,14 mmol, 22 %) como un aceite.

#### Etapa 2.- 1-(2-(azepan-1-yl)etil)-N-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina.



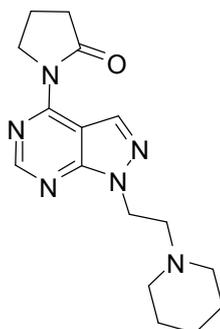
- 15 Se agitó una solución de 1-(2-(azepan-1-yl)etil)-4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (40 mg, 0,14 mmol) en metilamina al 33 % en etanol a temperatura ambiente controlando la reacción mediante TLC. El disolvente se agitó a presión reducida para proporcionar 1-(2-(azepan-1-yl)etil)-N-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (39 mg, 0,14 mmol, cuantitativo) como un aceite.

#### Etapa 3.- N-(1-(2-(azepan-1-yl)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-metilacetamida.



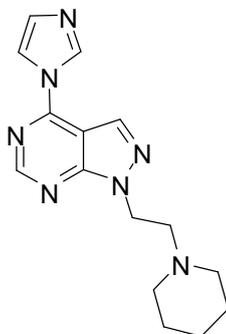
5 Se agitó una mezcla de 1-(2-(azepan-1-yl)etil)-N-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (20 mg, 0,07 mmol) y anhídrido acético (74 mg, 0,72 mmol) en piridina (2 ml) a 130 °C durante 15 minutos sometida a irradiación de microondas (150 W). Se añadió hielo y el disolvente se concentró hasta sequedad. El residuo se diluyó en EtOAc, se lavó con agua, se separó y se eliminó a presión reducida para proporcionar un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar N-(1-(2-(azepan-1-yl)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-metilacetamida (6 mg, 0,02 mmol, al 27 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8,75 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 4,60 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,12 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,89 – 2,66 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,68 – 1,56 (m, 4H), 1,56 – 1,45 (m, 4H).

**Ejemplo 102: síntesis de 1-(1-(2-(piperidin-1-yl)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-2-ona**



10 Una mezcla de 4-cloro-1-(2-(piperidin-1-yl)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (50 mg, 0,19 mmol), pirrolidin-2-ona (0,07 ml), diacetato de paladio (4,22 mg, 1,7 mmol), Xantfos (16 mg, 2,7 mmol) y carbonato de cesio (67 mg, 0,20 mmol) en tolueno seco (3 ml) en un vial de microondas se desgasificó con argón durante 30 minutos. La mezcla se agitó a 120 °C durante 20 minutos sometida a irradiación de microondas (150 W). La reacción se controló mediante TLC. La mezcla se filtró sobre decalite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 1-(1-(2-(piperidin-1-yl)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-2-ona (12 mg, 0,038 mmol, rendimiento al 20 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8,68 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 4,63 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,25 – 4,15 (m, 2H), 2,93 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,61 – 2,41 (m, 4H), 2,24 (p, J = 7,7 Hz, 2H), 1,65 – 1,47 (m, 4H), 1,48 – 1,36 (m, 2H).

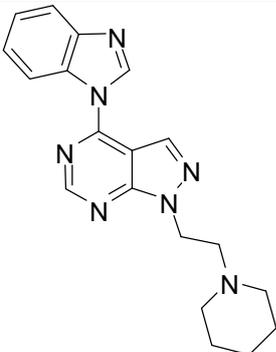
20 **Ejemplo 103: síntesis de 4-(1H-imidazol-1-yl)-1-(2-(piperidin-1-yl)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina**



25 Se añadió terc-butóxido de potasio (51 mg, 0,45 mmol) a una solución de 1H-imidazol (31 mg, 0,45 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 min. A continuación, se añadió 4-cloro-1-(2-(piperidin-1-yl)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (100 mg, 0,37 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió agua (0,5 ml) y se eliminó el disolvente a presión reducida. El sólido resultante se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se lavó con salmuera y se eliminó a presión reducida para proporcionar 4-(1H-imidazol-1-yl)-1-(2-

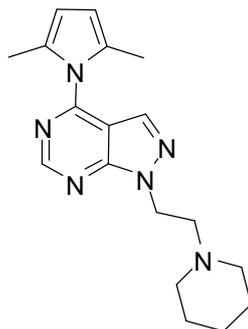
(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (110 mg, 0,37 mmol, cuantitativo) como un sólido amarillo pálido. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8,83 (s, 1H), 8,66 (t,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,93 (t,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 1H), 4,86 – 4,63 (m, 2H), 3,13 – 2,87 (m, 2H), 2,70 – 2,40 (m, 4H), 1,71 – 1,51 (m, 4H), 1,51 – 1,31 (m, 2H).

El ejemplo 104 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 103:

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
104		4-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm: 9,18 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,72 – 8,58 (m, 2H), 7,82 (dd, $J = 6,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,56 – 7,38 (m, 2H), 4,73 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,96 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,55 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 1,63 – 1,48 (m, 4H), 1,48 – 1,35 (m, 2H).

5

#### Ejemplo 105: síntesis de 4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina



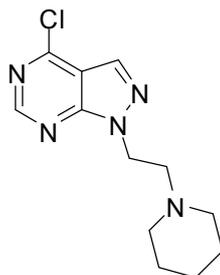
10

Una mezcla de 1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (50 mg, 0,20 mmol) en hexano-2,5-diona (1,5 ml) se agitó a 180 °C durante 20 minutos sometida a irradiación de microondas (150 W). La mezcla se acidificó con HCl 1N diluido y se extrajo con DCM. La fase acuosa se basificó con NaOH al 20 % y se extrajo con DCM. La fase orgánica se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (21 mg, 0,06 mmol, 32 %), como un sólido marrón. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8,85 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12 – 7,93 (m, 1H), 6,58 – 6,35 (m, 1H), 4,84 – 4,58 (m, 2H), 3,21 – 2,90 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,66 – 2,49 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,81 – 1,59 (m, 4H), 1,54 – 1,39 (m, 2H).

15

#### Ejemplo 106: síntesis de 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

##### Etapas 1.- Síntesis de 4-cloro-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina.

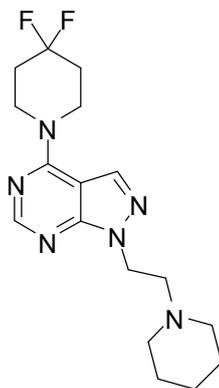


20

Se añadió secuencialmente a una solución agitada de 4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (0,2 g, 1,29 mmol) en anhídrido THF (10ml), 2-(piperidin-1-il)etanol (0,258 ml, 1,94 mmol) y trifetilfosfina (0,51 g, 1,94 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió diisopropilazodicarboxilato (0,38 ml, 1,94 mmol) gota a gota y la mezcla se

agitó durante 30 minutos a 0 °C y se mantuvo durante una noche a 4 °C. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con HCl 1N diluido. La fase acuosa se separó, se basificó y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con (EtOAc/Éter de petróleo, 8:2) para proporcionar 4-cloro-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (146 mg, 55 mmol, 42 %) como un aceite que se solidifica “al dejar en reposo”.

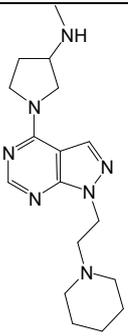
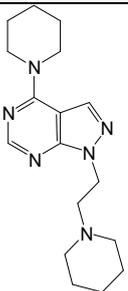
### Etapa 2.- Síntesis de 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina



Una suspensión de clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (44 mg, 0,28 mmol) y carbonato de potasio (78 mg, 0,56 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agitó durante 15 minutos. A continuación, 4-cloro-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (50 mg, 0,19 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (65 mg, 0,18 mmol, cuantitativo) como un aceite. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,39 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 4,62 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 5,9 Hz, 4H), 3,12 – 2,88 (m, 2H), 2,73 – 2,46 (m, 4H), 2,23 – 2,01 (m, 4H), 1,77 – 1,52 (m, 4H), 1,52 – 1,37 (m, 2H).

Los ejemplos (107-110) se prepararon siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 106:

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
107		4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , mezcla de rotámeros aprox. 1,2:1) δ ppm: 8,36/8,34 (2 x s, 1H), 7,93/7,90 (2 x s, 1H), 4,74 – 4,59 (m, 2H), 3,95 – 3,79 (m, 2H), 3,55/3,53 (2 x s, 2H), 3,33 – 3,03 (m, 2H), 2,85 – 2,42 (m, 4H), 1,95/1,83 (2 x t, J = 7,1 Hz, 4H), 1,79 – 1,59 (m, 2H), 1,55 – 1,39 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).
108		4-(3-fenilpirrolidin-1-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , mezcla de rotámeros aprox. 1,2:1) δ ppm: 8,26/8,24 (2 x s, 1H), 8,17/8,13 (2 x s, 1H), 7,44 – 7,31 (m, 4H), 7,30 – 7,22 (m, 1H), 4,57 – 4,44 (m, 2H), 4,40 – 4,24 (m, 1H), 4,17 – 4,03 (m, 1H), 4,04 – 3,83 (m, 1H), 3,83 – 3,53 (m, 2H), 2,93 – 2,79 (m, 2H), 2,66 – 2,39 (m, 4H), 2,39 – 2,10 (m, 1H), 1,64 – 1,50 (m, 4H), 1,50 – 1,39 (m, 2H).

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
109		N-metil-1-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-amina	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 8,36 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 4,59 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,16 – 3,30 (m, 5H), 3,19 – 2,87 (m, 2H), 2,69 – 2,55 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,37 – 2,00 (m, 2H), 1,71 – 1,52 (m, 4H), 1,53 – 1,34 (m, 2H).
110		4-(piperidin-1-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 8,34 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,77 – 4,52 (m, 2H), 3,93 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,23 – 2,97 (m, 2H), 2,79 – 2,44 (m, 4H), 1,94 – 1,54 (m, 10H), 1,54 – 1,37 (m, 2H).

#### Datos farmacológicos

Se realizaron la preparación de la membrana de cerebro y los ensayos de unión para el receptor  $\sigma_1$  tal como se describe (DeHaven-Hudkins, D. L., L.C. Fleissner y F. Y. Ford-Rice, 1992, Characterization of the binding of [ $^3\text{H}$ ](+)pentazocine to  $\sigma$  recognition sites in guinea pig brain, Eur. J. Pharmacol. 227, 371-378) con algunas modificaciones. Se homogeneizaron cerebros de cobaya en 10 volúmenes (p/v) de Tris-HCl 50 mM sacarosa 0,32 M, pH 7,4, con un instrumento Kinematica Polytron PT 3000 a 15000 r.p.m. durante 30 s. Se centrifugó el homogeneizado a 1000 g durante 10 min. a 4 °C y se recogieron los sobrenadantes y se centrifugaron de nuevo a 48000 g durante 15 min. a 4 °C. Se resuspendió el sedimento en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl (50 mM, pH 7,4), se incubó a 37 °C durante 30 min. y se centrifugó a 48000 g durante 20 minutos a 4 °C. Después de esto, se resuspendió el sedimento en tampón Tris-HCl nuevo (50 mM, pH 7,4) y se almacenó en hielo hasta su uso.

El radioligando usado fue [ $^3\text{H}$ ]-(+)-pentazocina a 5,0 nM y el volumen final fue de 200  $\mu\text{l}$ . Se inició la incubación con la adición de 100  $\mu\text{l}$  de membrana a una concentración tisular final de aproximadamente 5 mg de peso neto de tejido/ml y el tiempo de incubación fue de 150 min. a 37 °C. Tras la incubación, se recogieron las membranas sobre una placa filtrante de fibra de vidrio tratada previamente (MultiScreen-FC, Millipore), con polietilénimina al 0,1 %. Se lavaron los filtros dos veces con 200  $\mu\text{l}$  de tampón de lavado (Tris Cl 50 mM, pH = 7,4) y entonces se añadieron 25  $\mu\text{l}$  de cóctel de centelleo líquido Ecoscint H. Se dejaron reposar las microplacas durante varias horas y entonces se cuantificaron mediante espectrofotometría de centelleo líquido (1450 Microbeta, Wallac). Se determinó la unión no específica con haloperidol 1  $\mu\text{M}$ .

Ejemplo	% de desplazamiento ( $10^{-6}$ M)	$K_i$ (nM)
1	97,2	9,2
4	96,4	12,7
5	90,3	50,6
6	78,6	73,1
7	54,7	291,5
9	49,50	699,7
11	94,10	24,4
13	61,4	399,2

ES 2 621 353 T3

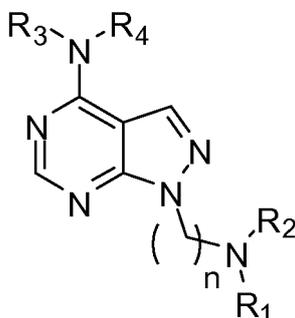
<b>Ejemplo</b>	<b>% de desplazamiento (<math>10^{-6}</math> M)</b>	<b>K<sub>i</sub> (nM)</b>
15	96,4	13,1
16	68,2	244,4
17	65,0	774,3
18	90,2	56,7
19	98,3	9,4
21	90,8	55,0
22	97,2	15,0
24	91,7	58,0
26	71,6	513,7
28	54,0	631,0
29	96,5	16,4
31	76,8	573,0
32	63,3	683,2
34	71,7	155,9
35	97,5	11,1
36	n.a.	54,6
38	n.a.	74,4
39	n.a.	115,7
41	n.a.	61,9
42	n.a.	32,7
44	n.a.	251,9
48	85,0	78,7
49	94,1	21,2
51	81,6	118,6
54	74,6	192,1
55	54,2	370,6
56	64,5	181,5
60	76,0	141,5
61	25,9	805,0
62	93,4	41,4
64	91,4	108,4
65	96,8	27,9
66	96,6	24,0
67	n.a.	29,0

ES 2 621 353 T3

<b>Ejemplo</b>	<b>% de desplazamiento (<math>10^{-6}</math> M)</b>	<b>K<sub>i</sub> (nM)</b>
68	n.a.	100,1
69	n.a.	23,4
73	n.a.	102,4
74	n.a.	212,2
75	97,7	12,8
76	96,8	14,9
77	n.a.	6,7
78	n.a.	9,2
79	n.a.	21,8
82	n.a.	12,2
83	n.a.	184,5
84	n.a.	813,5
85	n.a.	45,1
86	n.a.	328,9
88	n.a.	946,1
93	n.a.	279,7
95	n.a.	85,2
101	n.a.	221,1
105	n.a.	740,1

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula general I:



(I)

en la que

- 5 **R<sub>1</sub>** y **R<sub>2</sub>** representan independientemente un átomo de hidrógeno;  
 un radical alifático C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido;  
 un radical cicloalquilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido; un grupo radical cicloalquil-alquilo C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado en el que o bien el grupo alquilo y/o bien el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilalquilo C<sub>1-10</sub> o cicloalquilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo está condensado con otro sistema de anillo mono o policíclico sustituido o no sustituido;
- 10 un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical arilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado o un grupo benzhidrido opcionalmente monosustituido;  
 un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical heteroarilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; un radical heterociclilo C<sub>3-9</sub> no aromático sustituido o no sustituido; un radical heterociclilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado;
- 15 un grupo radical heterociclilo C<sub>3-9</sub> o heterocicloalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido en el que el grupo heterociclilo está condensado con otro sistema de anillo mono o policíclico sustituido o no sustituido;  
 o **R<sub>1</sub>** y **R<sub>2</sub>** junto con el nitrógeno de puente forman un radical cicloalquilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido; un grupo heterociclilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido o un radical heteroarilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido;
- 20 **R<sub>3</sub>** representa un átomo de hidrógeno; o un -COR<sub>5</sub>; -C(O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; -C(S)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>; -C(O)OR<sub>5</sub>; -OR<sub>5</sub>; -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; -NR<sub>5</sub>C(O)R<sub>6</sub> o -NCR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;  
 un radical alifático C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido;  
 un radical cicloalquilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido; un grupo radical cicloalquil-alquilo C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado en el que bien el grupo alquilo y/o bien el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos monosustituido;
- 25 un grupo cicloalquilalquilo C<sub>1-10</sub> o cicloalquilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo está condensado con otro sistema de anillo mono o policíclico sustituido o no sustituido;  
 un radical arilo no sustituido; un radical arilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado o un grupo benzhidrido opcionalmente monosustituido;
- 30 un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical heteroarilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; un radical heterociclilo C<sub>3-9</sub> no aromático sustituido o no sustituido; un radical heterociclilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado;  
 un grupo heterociclilo C<sub>3-9</sub> o radical heterocicloalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido en el que el grupo heterociclilo está condensado con otro sistema de anillo mono o policíclico sustituido o no sustituido;
- R<sub>4</sub>** representa un -COR<sub>5</sub>; -C(O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; -C(S)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>; -C(O)OR<sub>5</sub>; -OR<sub>5</sub>; -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; -NR<sub>5</sub>C(O)R<sub>6</sub> o -NCR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;
- 35 un radical alifático C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido;

un radical cicloalquilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido; un grupo radical cicloalquil-alquilo C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado en el que bien el grupo alquilo y/o bien el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo C<sub>3-9</sub> o cicloalquilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo está condensado con otro sistema de anillo mono o policíclico sustituido o no sustituido;

- 5 un radical arilo no sustituido; un radical arilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado o un grupo benzhidrido opcionalmente monosustituido;

un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical heteroarilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; un radical heterociclilo C<sub>3-9</sub> no aromático sustituido o no sustituido; un radical heterocicilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado;

- 10 un grupo heterociclilo C<sub>3-9</sub> o radical heterocicloalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido en el que el grupo heterociclilo está condensado con otro sistema de anillo mono o policíclico sustituido o no sustituido;

o **R<sub>3</sub>** y **R<sub>4</sub>** junto con el nitrógeno de puente forman un radical cicloalquilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido; un grupo heterociclilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido o un radical heteroarilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido;

**R<sub>5</sub>**, **R<sub>6</sub>** y **R<sub>7</sub>** representan independientemente un átomo de hidrógeno;

- 15 un radical alifático C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido;

un radical cicloalquilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido; un grupo radical cicloalquil-alquilo C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado en el que bien el grupo alquilo y/o bien el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo C<sub>3-9</sub> o cicloalquilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo está condensado con otro sistema de anillo mono o policíclico sustituido o no sustituido;

- 20 un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical arilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado o un grupo benzhidrido opcionalmente monosustituido;

un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical heteroarilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; un radical heterociclilo C<sub>3-9</sub> no aromático sustituido o no sustituido; un radical heterocicilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado;

- 25 un grupo radical heterociclilo C<sub>3-9</sub> o heterocicilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido en el que el grupo heterociclilo está condensado con otro sistema de anillo mono o policíclico sustituido o no sustituido;

n se selecciona de 2, 3 o 4;

- 30 donde el sustituyente para radicales alifáticos C<sub>1-10</sub> y radicales heteroarilo está seleccionado de un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CN, OH, SH, NH<sub>2</sub>, oxo, (C=O)R', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NHR', NR'R'' en los que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un radical alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado;

- 35 donde el sustituyente para radicales cicloalquilo C<sub>3-9</sub> está seleccionado de un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, un grupo fenilo, F, Cl, I, Br, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CN, OH, SH, NH<sub>2</sub>, oxo (=O), (C=O)R', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NHR', NR'R'' en los que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un radical alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado;

donde el sustituyente para radicales arilo está seleccionado de un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, F, Cl, I, Br, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CN, OH, SH, NH<sub>2</sub>, oxo, (C=O)R', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NHR', NR'R'' en los que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un radical alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado;

- 40 y donde el sustituyente para radicales heterociclilo C<sub>3-9</sub> está seleccionado de F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH, OH, SO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> y/o alcoxi C<sub>1-6</sub>;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 2.- Un compuesto según la reivindicación 1, donde **R<sub>1</sub>** y **R<sub>2</sub>** representan independientemente un átomo de hidrógeno; un radical alifático C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; o **R<sub>1</sub>** y **R<sub>2</sub>** junto con el nitrógeno de puente forman un radical cicloalquilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido; un grupo heterociclilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido o un radical heteroarilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 3.- Un compuesto según la reivindicación 1, donde **R<sub>3</sub>** representa un átomo de hidrógeno; o un -COR<sub>5</sub>; -C(O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; -C(S)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>; o un radical alifático C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; y **R<sub>4</sub>** representa un -COR<sub>5</sub>; -C(O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; -C(S)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>; o un radical alifático C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; o **R<sub>3</sub>** y **R<sub>4</sub>** junto con el

nitrógeno de puente forman un radical cicloalquilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido; un grupo heterociclilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido o un radical heteroarilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 4.- Un compuesto según la reivindicación 1 o 3, donde **R<sub>5</sub>**, **R<sub>6</sub>** y **R<sub>7</sub>** representan independientemente un átomo de hidrógeno;

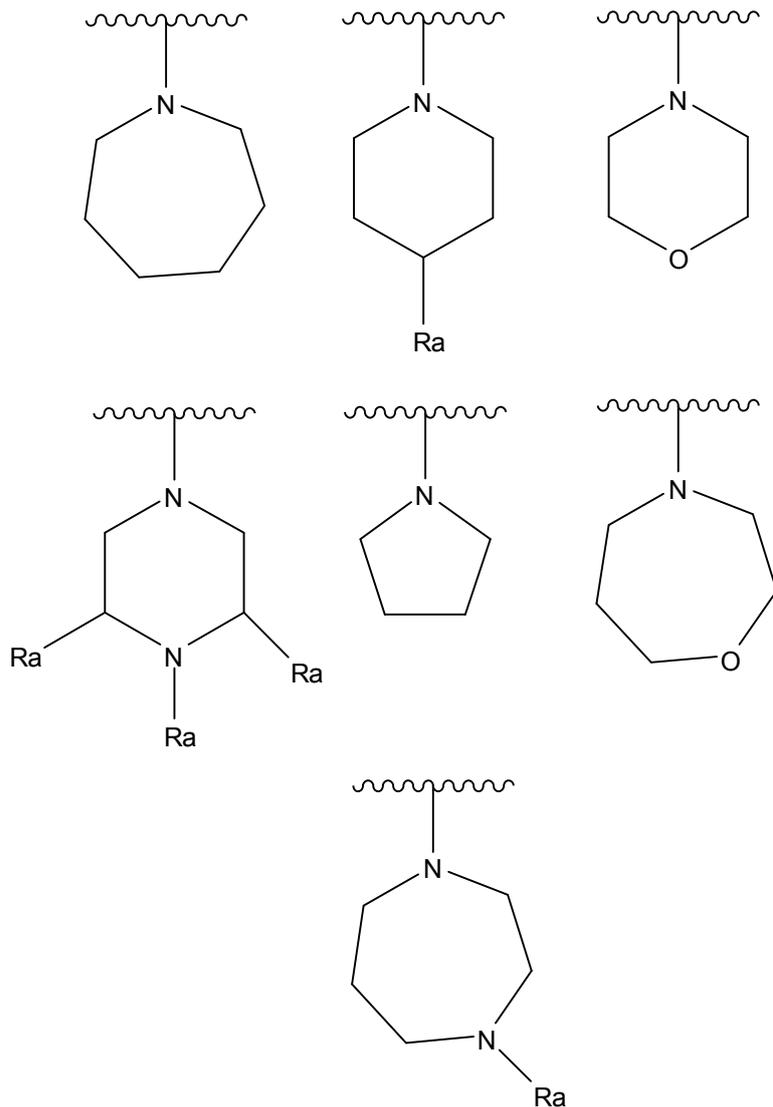
un radical alifático C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical cicloalquilo C<sub>3-9</sub> sustituido o no sustituido; un grupo radical cicloalquil-alquilo C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado en el que bien el grupo alquilo y/o bien el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo C<sub>3-9</sub> o cicloalquilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo está condensado con otro sistema de anillo mono o policíclico sustituido o no sustituido;

10 un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical arilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado o un grupo benzhidrido al menos monosustituido;

15 un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical heteroarilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; un radical heterociclilo C<sub>3-9</sub> no aromático sustituido o no sustituido; un radical heterocicilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado;

un grupo radical heterociclilo C<sub>3-9</sub> o heterocicilalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido en el que el grupo heterociclilo está condensado con otro sistema de anillo mono o policíclico sustituido o no sustituido o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 5.- Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, donde **R<sub>1</sub>** y **R<sub>2</sub>** representan independientemente átomo de hidrógeno; un radical alifático C<sub>1-10</sub> ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; o donde **R<sub>1</sub>** y **R<sub>2</sub>** junto con el nitrógeno de puente forman un grupo opcionalmente al menos monosustituido seleccionado de:

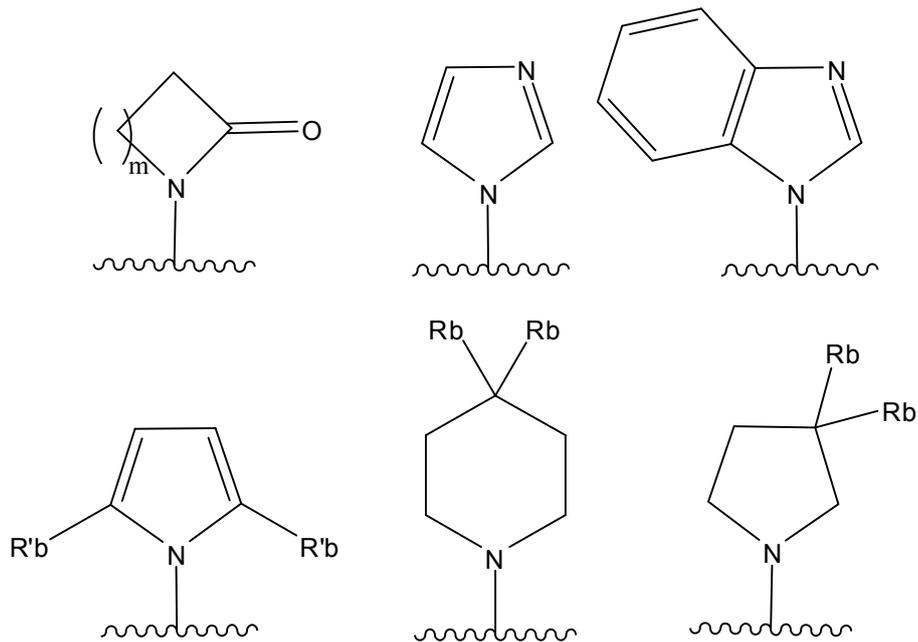


donde  $R_a$  representa independientemente un hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo  $(C=O)R'$  donde  $R'$  representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado,

5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

6.- Un compuesto según la reivindicación 1 o 3, donde  $R_3$  representa independientemente un átomo de hidrógeno; o un  $-COR_5$ ;  $-C(O)NR_5R_6$ ;  $-C(S)NR_5R_6$ ;  $-SO_2R_7$ ; o un radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido y  $R_4$  representa un  $-COR_5$ ;  $-C(O)NR_5R_6$ ;  $-C(S)NR_5R_6$ ;  $-SO_2R_7$ ; o un radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido;

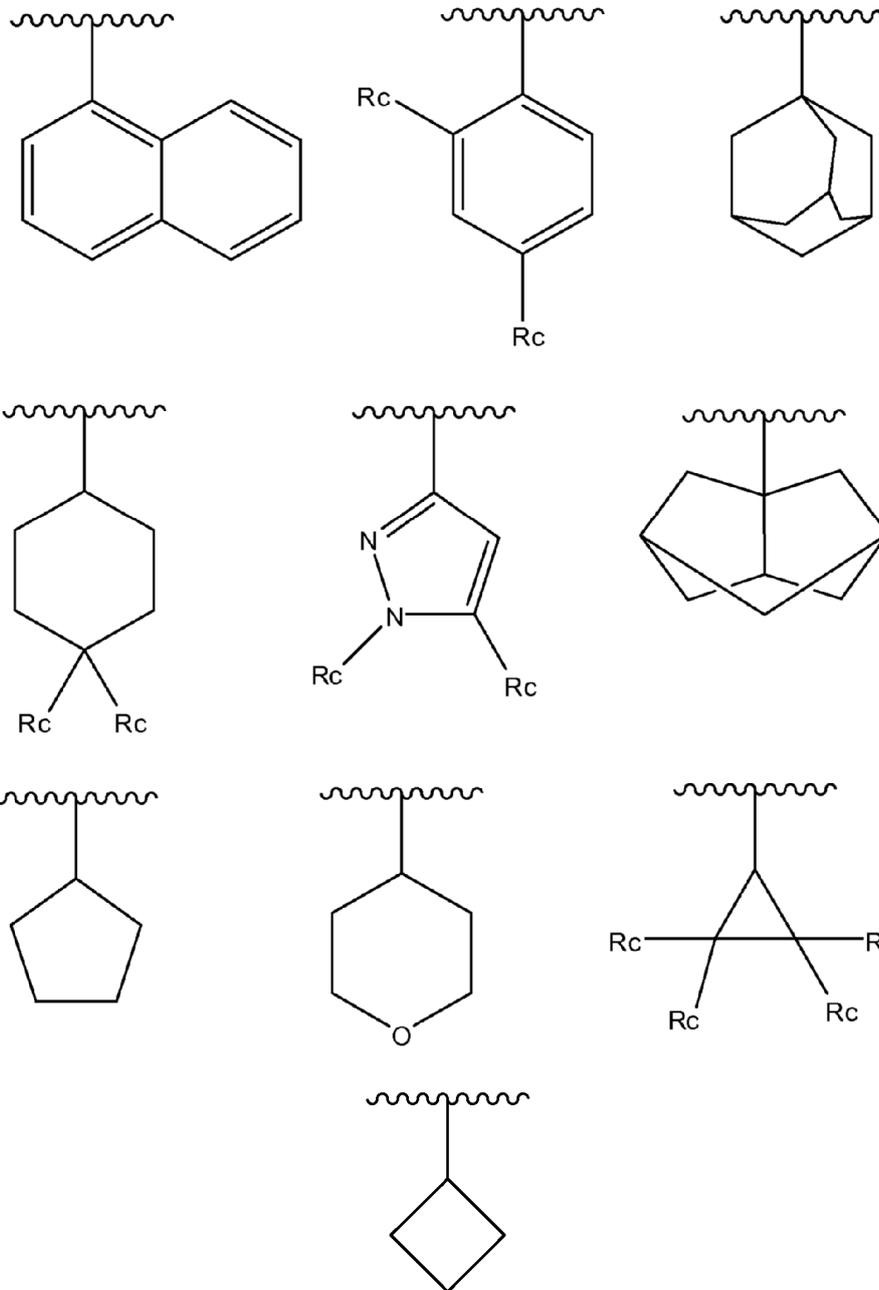
10 o  $R_3$  y  $R_4$  junto con el nitrógeno de puente forman un grupo seleccionado de:



5 donde  $R_b$  representa independientemente un hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido o un grupo  $NHR'$  donde  $R'$  representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado;  $R'_b$  es radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido y  $m$  representa 1, 2, 3 o 4,

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

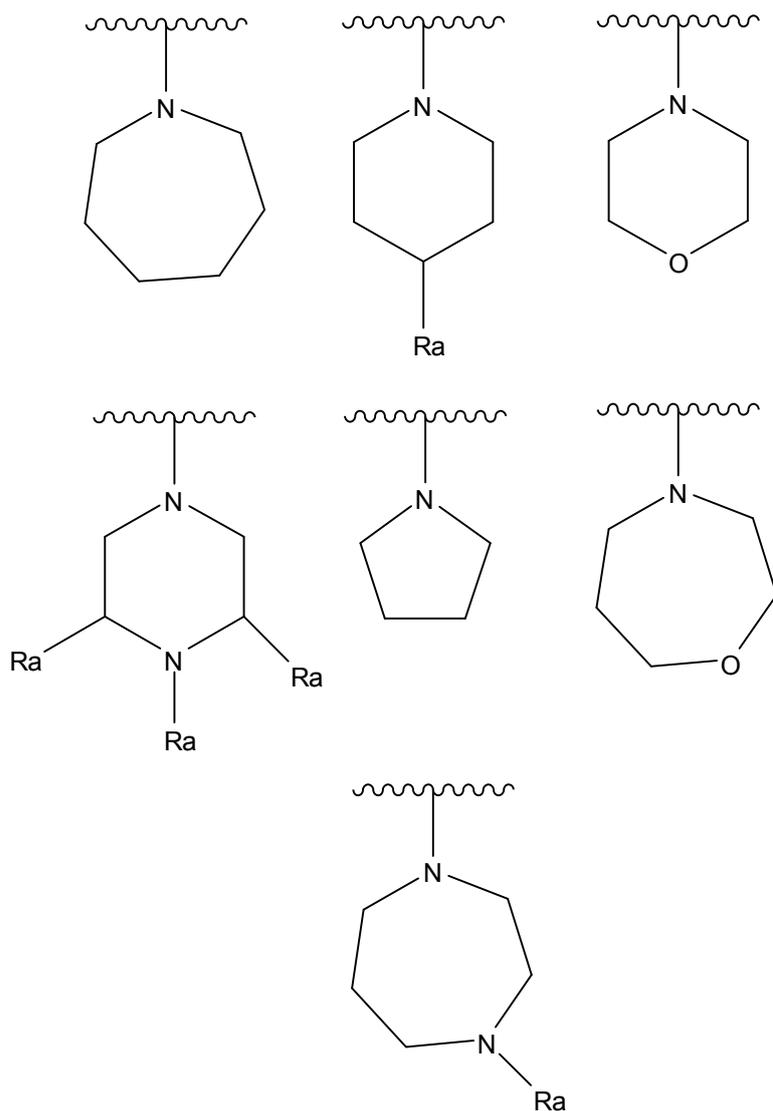
7.- Un compuesto según la reivindicación 1 o 4, donde  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  representan independientemente un átomo de hidrógeno; un radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; o un grupo opcionalmente al menos monosustituido seleccionado de:



donde  $R_c$  representa independientemente un hidrógeno, un átomo de halógeno, un  $-OH$  o un radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

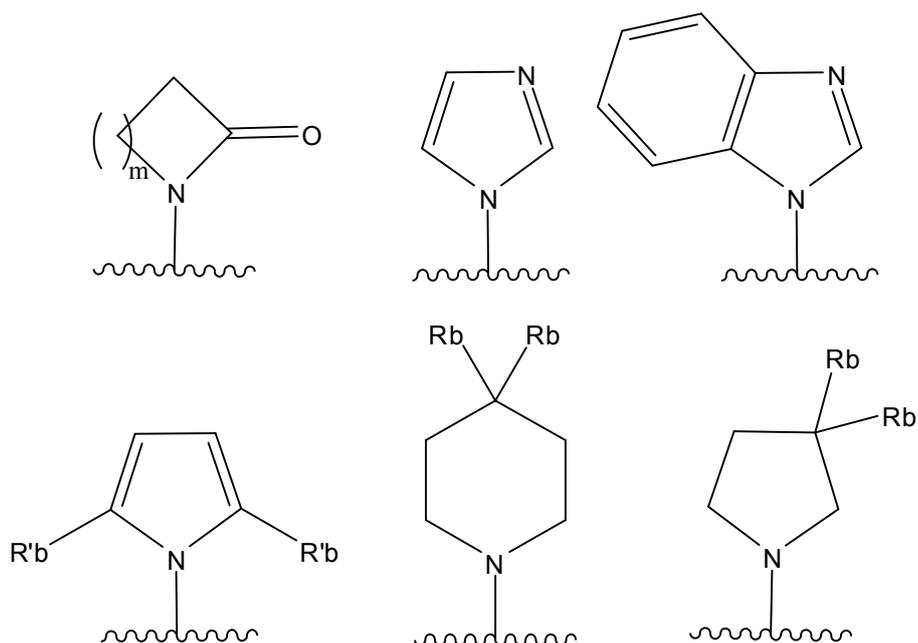
8.- Un compuesto según la reivindicación 1, donde  $R_1$  y  $R_2$  representan independientemente átomo de hidrógeno; un radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; o donde  $R_1$  y  $R_2$  junto con el nitrógeno de puente forman un grupo opcionalmente al menos monosustituido seleccionado de:



donde  $R_a$  representa independientemente un hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo  $(C=O)R'$  en el que  $R'$  representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado;

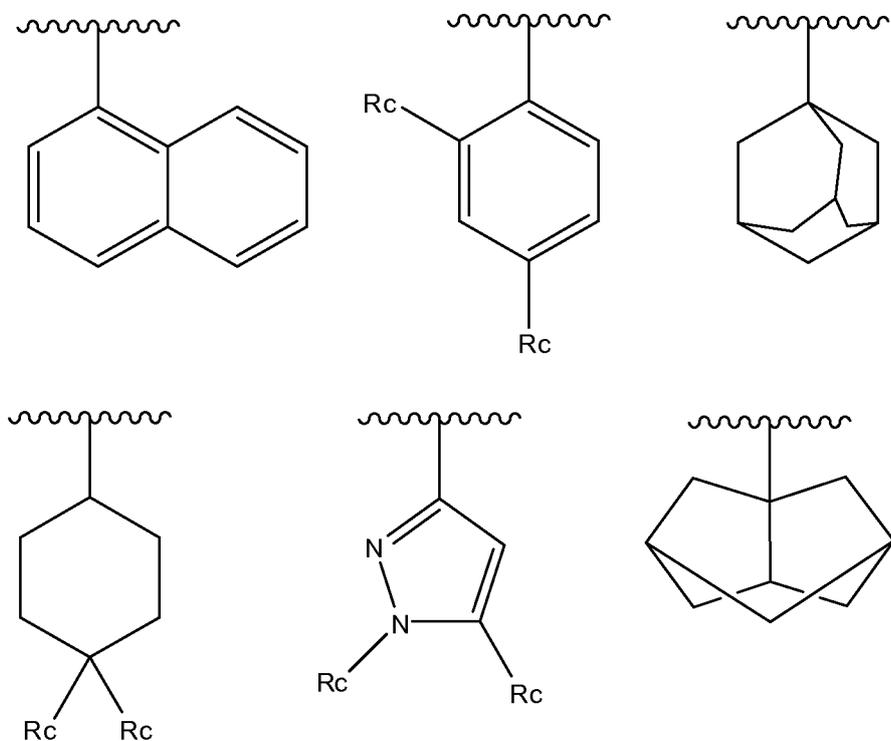
5  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno; o un  $-COR_5$ ;  $-C(O)NR_5R_6$ ;  $-C(S)NR_5R_6$  o  $-SO_2R_7$  y

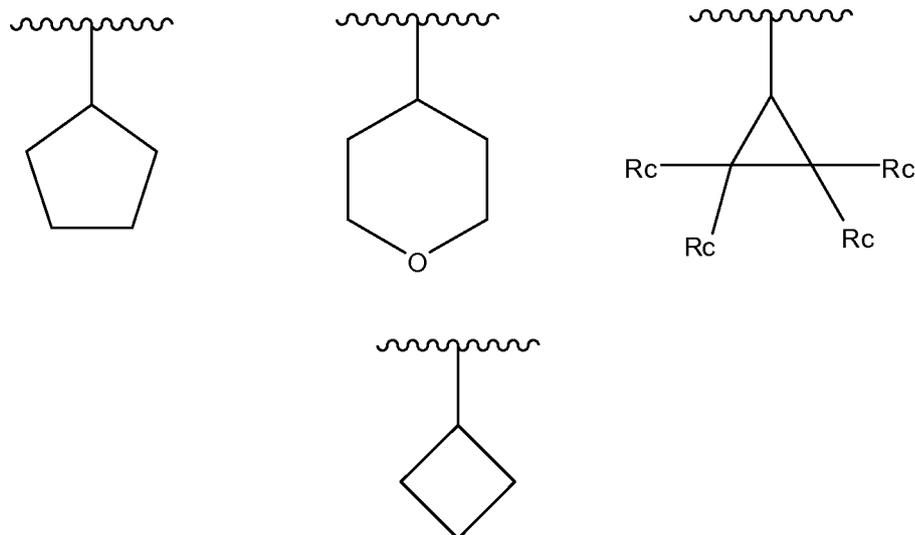
$R_4$  representa un  $-COR_5$ ;  $-C(O)NR_5R_6$ ;  $-C(S)NR_5R_6$  o  $-SO_2R_7$ ; o  $R_3$  y  $R_4$  junto con el nitrógeno de puente forman un grupo seleccionado de:



5 donde  $R_b$  representa independientemente un hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo  $(C=O)R'$  donde  $R'$  representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado;  $R'_b$  es un radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido y  $m$  representa 1, 2, 3 o 4;

$R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  representan independientemente un átomo de hidrógeno; un radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; o un grupo opcionalmente al menos monosustituido seleccionado de:





donde  $R_c$  representa independientemente un hidrógeno, un átomo de halógeno, un  $-OH$  o un radical alifático  $C_{1-10}$  ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido.

n se selecciona de 1, 2, 3 o 4;

5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

9.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, seleccionado de:

[1] maleato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida

[2] N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-naftamida

[3] 2-fluoro-N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)benzamida

10 [4] maleato de N-(1-[2-(piperidin-1-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-adamantilcarboxamida

[5] maleato de N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida

[6] clorhidrato de N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclohexanocarboxamida

[7] clorhidrato de 2,4-dicloro-N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)benzamida

[8] clorhidrato de 1,5-dimetil-N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

15 [9] clorhidrato de 3,5-di-terc-butil-N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)benzamida

[10] clorhidrato de 2-hidroxi-N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)benzamida

[11] maleato de N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(1-noradamantilcarboxamida)

[12] clorhidrato de N-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida

[13] clorhidrato de N-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida

20 [14] clorhidrato de N-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclohexanocarboxamida

[15] maleato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclohexanocarboxamida

[16] maleato de N-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclohexanocarboxamida

[17] clorhidrato de N-(1-[2-(morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-adamantilcarboxamida

[18] maleato de N-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-adamantilcarboxamida

25 [19] clorhidrato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-adamantilcarboxamida

[20] clorhidrato de N-(1-[2-(morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-noradamantilcarboxamida

- [21] clorhidrato de N-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-noradamantilcarboxamida
- [22] clorhidrato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-noradamantilcarboxamida
- [23] clorhidrato de 2,4-dicloro-N-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)benzamida
- [24] clorhidrato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,4-diclorobenzamida
- 5 [25] clorhidrato de 2,4-dicloro-N-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)benzamida
- [26] clorhidrato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
- [27] clorhidrato de N-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
- [28] maleato de N-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclopentanocarboxamida
- [29] maleato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclopentanocarboxamida
- 10 [30] maleato de N-(1-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida
- [31] maleato de N-(1-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-adamantilcarboxamida
- [32] maleato de N-(1-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclopentanocarboxamida
- [33] maleato de 4-fluoro-N-(1-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)benzamida
- [34] citrato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-fluorobenzamida
- 15 [35] citrato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxamida
- [36] maleato de N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida
- [37] maleato de N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclobutanocarboxamida
- [38] maleato de N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclohexanocarboxamida
- [39] maleato de N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclopentanocarboxamida
- 20 [40] maleato de N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida
- [41] maleato de N-(1-(4-(azepan-1-il)butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida
- [42] maleato de N-(1-(3-(azepan-1-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida
- [43] N-(1-(2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida
- [44] 1-(1-(2-(1,4-oxazepan-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea
- 25 [45] clorhidrato de 1-terc-butil-3-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
- [46] clorhidrato de 1-ciclohexil-3-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
- [47] clorhidrato de 1-adamantil-3-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
- [48] clorhidrato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-etilurea
- [49] clorhidrato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-ciclopentilurea
- 30 [50] clorhidrato de 1-(2,4-diclorofenil)-3-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
- [51] clorhidrato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-ciclohexilurea
- [52] clorhidrato de 1-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-etilurea
- [53] clorhidrato de 1-ciclopentil-3-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
- [54] clorhidrato de 1-ciclopentil-3-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
- 35 [55] clorhidrato de 1-etil-3-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
- [56] clorhidrato de 1-adamantil-3-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
- [57] clorhidrato de 1-ciclohexil-3-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea

- [58] clorhidrato de 1-(2,4-diclorofenil)-3-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
- [59] clorhidrato de 1-ciclohexil-3-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
- [60] clorhidrato de 1-(2,4-diclorofenil)-3-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
- [61] clorhidrato de 1-terc-butil-3-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
- 5 [62] clorhidrato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-terc-butilurea
- [63] maleato de 1-adamantil-3-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
- [64] citrato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-(2,4-diclorofenil)urea
- [65] maleato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)urea
- [66] maleato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea
- 10 [67] clorhidrato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-butilurea
- [68] clorhidrato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-ciclopropilurea
- [69] clorhidrato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-isopropilurea
- [70] clorhidrato de 1-isopropil-3-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
- [71] clorhidrato de 1-propil-3-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)urea
- 15 [72] maleato de 1-(1-(4-(azepan-1-il)butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea
- [73] 1-(1-(3-(azepan-1-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea
- [74] 1-(1-(2-(4-terc-butilpiperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea
- [75] maleato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-butiltiurea
- [76] maleato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metiltiurea
- 20 [77] 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propiltiurea
- [78] 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-etiltiurea
- [79] clorhidrato de 1-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-ciclopropiltiurea
- [80] clorhidrato de 2,4-dicloro-N-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)benzenosulfonamida
- [81] clorhidrato de N-(1-(2-(diisopropilamino)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclohexanosulfonamida.
- 25 [82] N-(1-(2-(4-terc-butilpiperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida
- [83] N-(1-(2-(1,4-oxazepan-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida
- [84] N-(1-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida
- [85] N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida
- [86] N-(1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida
- 30 [87] maleato de N-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida
- [88] maleato de N-(1-(4-(4-terc-butilpiperidin-1-il)butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pivalamida
- [89] 1-(1-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea
- [90] 1-(1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea
- [91] 1-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea
- 35 [92] 1-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea
- [93] 1-(1-(4-(4-terc-butilpiperidin-1-il)butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea
- [94] 1-(1-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea

- [95] 1-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-propilurea
- [96] 2,4-dicloro-N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)bencenosulfonamida
- [97] N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)metanosulfonamida
- [98] N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)propano-2-sulfonamida
- 5 [99] N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclohexanosulfonamida
- [100] N-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)etanosulfonamida
- [101] N-(1-(2-(azepan-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-metilacetamida
- [102] 1-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-2-ona
- [103] 4-(1H-imidazol-1-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
- 10 [104] 4-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
- [105] 4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
- [106] 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
- [107] 4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
- [108] 4-(3-fenilpirrolidin-1-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
- 15 [109] N-metil-1-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-amina
- [110] 4-(piperidin-1-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina.

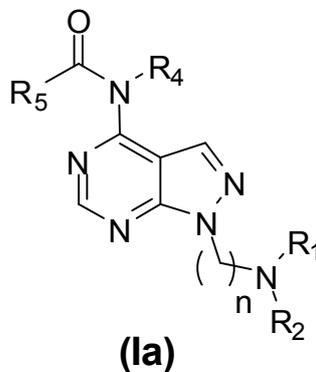
10.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso como medicamento.

11.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de o la profilaxis de una enfermedad o afección mediada por receptores sigma o como ansiolítico o inmunosupresor.

- 20 12.- Un compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que la enfermedad es dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

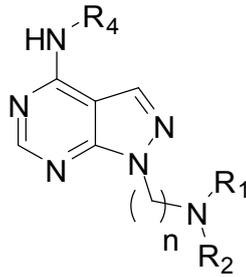
- 25 13.- Un compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que la enfermedad es diarrea, trastornos lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de la cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a fármacos y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunitarias.

14.- Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (Ia):



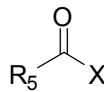
30

que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula general (IX):



**(IX)**

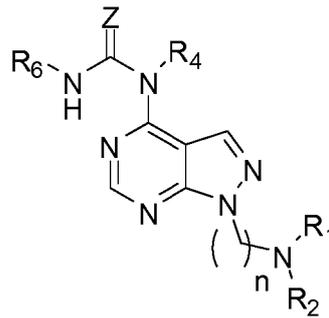
con un compuesto de fórmula general (X):



**(X)**

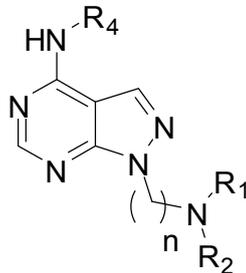
en las que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $n$  tienen los significados como en la reivindicación 1 y X es un halógeno.

- 5 15.- Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (Ib):



**(Ib)**

que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula general (IX):



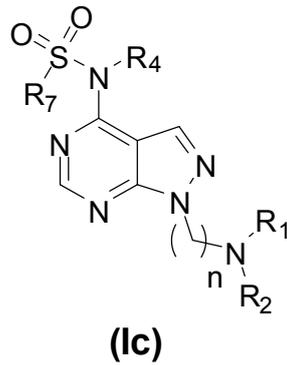
**(IX)**

con un compuesto de fórmula general (XI):

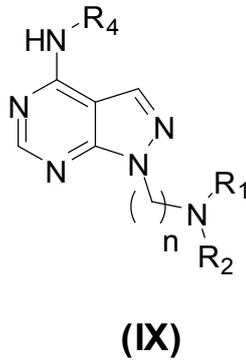


en las que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_6$  y  $n$  tienen los significados como en la reivindicación 1 y Z representa O o S.

- 10 16.- Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (Ic):



que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula general (IX):

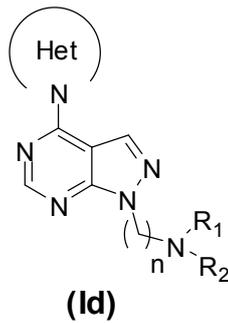


con un compuesto de fórmula general (XII):

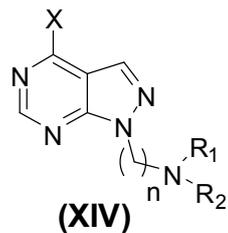


donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>7</sub> y n tienen los significados como en la reivindicación 1 y X representa un halógeno.

17.- Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (Id):

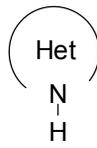


que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula general (XIV):



10

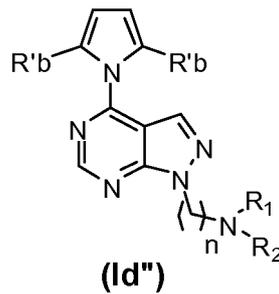
con un compuesto de fórmula general (XVI):



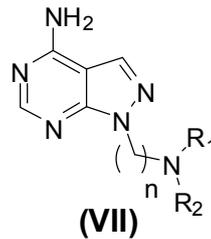
**(XVI)**

donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $n$  tienen los significados como en la reivindicación 1 y  $X$  es un halógeno.

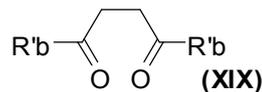
18.- Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (Id''):



5 que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VII):

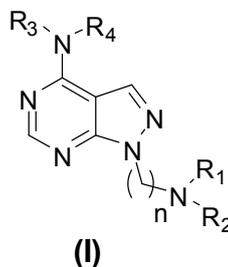


con una 1,4-diona de fórmula (XIX):

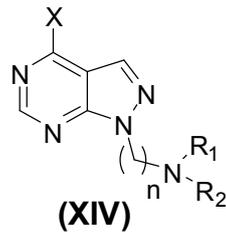


10 donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $n$  tienen los mismos significados que en la reivindicación 1 y  $R_b$  y  $R'_b$  tienen el mismo significado que en la reivindicación 6.

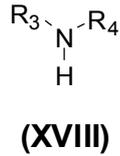
19.- Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I):



que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula general (XIV):

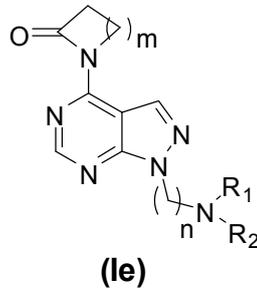


con aminas de fórmula  $R_3R_4NH$  (XVIII)

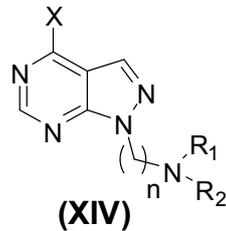


donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $n$  tienen los significados como en la reivindicación 1 y  $X$  es un halógeno.

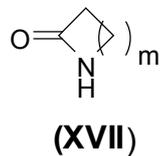
5 20.- Procedimientos de preparación de un compuesto de fórmula general (Ie):



comprende la reacción entre un compuesto de fórmula general (XIV):



con un compuesto de fórmula general (XVII):



10

donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $n$  tienen los significados como en la reivindicación 1,  $m$  se selecciona de 1, 2, 3 o 4 y  $X$  es un halógeno.

15 21.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un portador, aditivo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.