

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 799 520**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2016 PCT/JP2016/075380**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.03.2017 WO17038838**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2016 E 16841868 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 3345907**

54 Título: **Compuestos de pirazolo[3,4-d]pirimidina o sales de los mismos**

30 Prioridad:

**01.09.2015 JP 2015172354**

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

**18.12.2020**

73 Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku  
Tokyo 101-8444, JP**

72 Inventor/es:

**KAWAI, YUICHI;  
IRIE, HIROKI;  
SAGARA, TAKESHI y  
MIYADERA, KAZUTAKA**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 799 520 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Compuestos de pirazolo[3,4-d]pirimidina o sales de los mismos

**5 [Campo técnico]**

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de pirazolo[3,4-d]pirimidina o una sal del mismo que tiene un efecto inhibidor de HER2, y una composición farmacéutica que comprende lo mismo como principio activo.

**10 [Antecedentes de la técnica]**

HER2 (también llamado ErbB2) es una tirosina quinasa de tipo receptor que pertenece a la familia ErbB.

15 HER2 se considera un gen responsable del cáncer (Bibliografía no de patente 1) y la amplificación del gen HER2, mutación, se ha informado sobreexpresión y similares en diversos tipos de cáncer (Bibliografía no de patente 2). Se ha informado que la supervivencia, las señales de crecimiento, etc. de las células cancerosas aumentan por la activación de la transmisión de la señal de HER2 y su vía aguas abajo en las células cancerosas que tienen dicha anomalía o sobreexpresión del gen HER2 (Bibliografía ni de patente 3 y 4).

20 Por tanto, un inhibidor capaz de controlar la actividad de la quinasa de HER2 presumiblemente ejerce un efecto antitumoral al inhibir la transducción de señales de HER2 y su vía aguas abajo en las células cancerosas, y por lo tanto se considera útil como un fármaco terapéutico para el cáncer.

25 El lapatinib (Bibliografía no de patente 5), el afatinib (Bibliografía no de patente 6) y el neratinib (Bibliografía no de patente 7) se conocen como compuestos que tienen actividad inhibitoria de HER2. Se sabe que estos tres compuestos exhiben una alta actividad inhibitoria contra EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), además de HER2. Sin embargo, tales compuestos pueden causar efectos adversos debido a la inhibición de la ruta de señalización de EGFR. Por ejemplo, se sabe que los inhibidores dirigidos al EGFR causan comúnmente efectos adversos, tales como problemas de la piel y trastornos del tracto gastrointestinal, y estos efectos adversos parecen estar asociados con la inhibición de la vía de señalización del EGFR de tipo salvaje (Bibliografía no de patente 8, 9 y 10).

30 Por lo tanto, desde el punto de vista de la reducción de los efectos adversos, ha habido una demanda de un inhibidor de HER2 altamente selectivo que tenga una alta actividad inhibitoria contra HER2, pero que tenga una baja actividad inhibitoria contra otras quinasas como EGFR.

**[Lista de citas]****[Bibliografía de patentes]**

40 [Bibliografía de patente 1] Publicación Internacional n.º WO 2015/022926

**[Bibliografía no de patente]**

45 [Bibliografía no de patente 1] Oncogene, 26, pág. 6469-6487 (2007)  
 [Bibliografía no de patente 2] Cancer Treatment Reviews, 40, pág. 770-780 (2014)  
 [Bibliografía no de patente 3] Gene & Cancer, 4, pág. 187-195 (2013)  
 [Bibliografía no de patente 4] Oncogene, 19, pág. 1647-1656 (2000)  
 [Bibliografía no de patente 5] Mol. Cancer Ther., 1, pág. 85-94 (2001)  
 50 [Bibliografía no de patente 6] Oncogene, 27, pág. 4702-4711 (2008)  
 [Bibliografía no de patente 7] Cancer Res., 64, pág. 3958-3965 (2004)  
 [Bibliografía no de patente 8] Nature Reviews Cancer, 6, pág. 803-812 (2006)  
 [Bibliografía no de patente 9] Expert Rev. Anticancer Ther., 13, pág. 729-736 (2013)  
 [Bibliografía no de patente 10] Nature Reviews Clinical Oncology, 9, pág. 98-109 (2012)

55 El documento WO 2007/067781 A2 desvela compuestos que inhiben las proteínas quinasas.

Tadeusz Robak et al., Expert Opinion on Investigational Drugs, 21, pág. 921-947 (2012) desvela inhibidores de la tirosina quinasa como fármacos potenciales para tumores malignos linfoides de células B y trastornos autoinmunes.

60 Caterina Carmi et al., Biochemical Pharmacology, 84, pág. 1388-1399 (2012) desvela inhibidores irreversibles de la tirosina quinasa en el cáncer.

65 Zhengying pan et al., Chemmedchem, 2, pág. 58-61 (2007) desvela el descubrimiento de inhibidores selectivos irreversibles para la tirosina de Bruton.

El documento CA 2921208 A1 describe un compuesto que tiene una acción inhibitoria de BTK y un efecto citostático.

**[Sumario de la invención]**

5 **[Problema técnico]**

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto o una sal del mismo que inhiba selectiva y fuertemente el HER2 en comparación con el EGFR, y una composición farmacéutica que lo comprende.

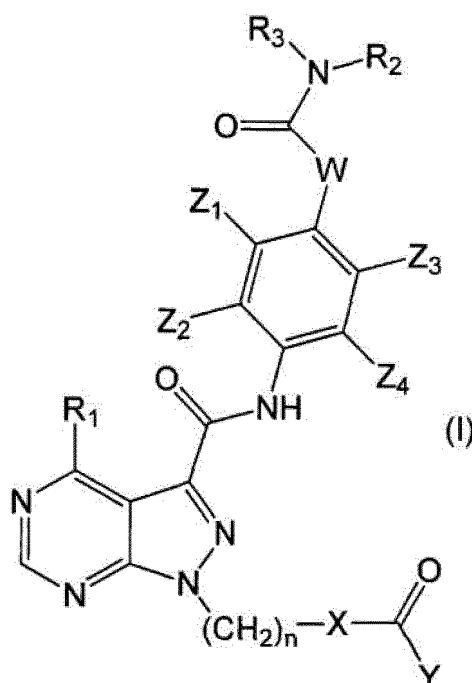
10 **[Solución al problema]**

Los presentes inventores han realizado estudios diligentes para lograr el objetivo y, en consecuencia, completaron la presente invención al encontrar que un grupo compuesto de fórmula (I) a continuación que tiene pirazolo[3,4-d]pirimidina como estructura básica exhibe una excelente actividad inhibitoria contra HER2 y selectividad de quinasa para HER2 y es útil como medicamento para el tratamiento del cáncer.

La presente invención proporciona los siguientes [1] a [13]:

[1] Un compuesto de la siguiente fórmula (I) o una sal del mismo:

20



en donde X representa un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 10 miembros, opcionalmente sustituido;

25

Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ ;

Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido, un grupo hidrocarburo, aromático C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> o un grupo heterocíclico, insaturado de 4 a 14 miembros o Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> o Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> forman opcionalmente, junto con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo, un anillo de benceno o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 7 miembros; W representa -CH<sub>2</sub>-, un átomo de oxígeno o -NH-;

30

n representa un número entero de entre 0 a 2;

R<sub>1</sub> representa un grupo amino opcionalmente sustituido;

35

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido o un grupo de hidrocarburo aromático C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> opcionalmente sustituido o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 8 miembros, opcionalmente sustituido; y R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido.

40

[2] El compuesto de acuerdo con [1] o una sal del mismo, en donde

en la fórmula (I),

X es un grupo heterocíclico, saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 10 miembros que tiene opcionalmente un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo amino como un sustituyente;

Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alqueno C2-C6, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C3-C7 opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico, insaturado de 4 a 14 miembros o Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub>, o Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> forman opcionalmente, junto con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo, un anillo de benceno o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 7 miembros;

n es 0; y

R<sub>1</sub> es un grupo amino.

[3] El compuesto de acuerdo con [1] o [2] o una sal del mismo, en donde en la fórmula (I),

X es un grupo heterocíclico, saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros que tiene opcionalmente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-C6 como un sustituyente;

Y es -C(R<sub>4</sub>)=C(R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>);

Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alqueno C2-C6, un grupo alcoxi C1-C6 sustituido opcionalmente con un átomo halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo amino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C7 o un grupo heterocíclico, insaturado de 4 a 6 miembros, monocíclico que tiene un átomo de oxígeno, o Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> o Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> forman opcionalmente, junto con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo, un anillo de benceno o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 7 miembros;

W es -CH<sub>2</sub>-, un átomo de oxígeno o -NH-;

n es 0;

R<sub>1</sub> es un grupo amino;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo hidrocarburo aromático C6-C14, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; y

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, y R<sub>6</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo di(alquilo C1-C6).

[4] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [3] o una sal del mismo, en donde en la fórmula (I),

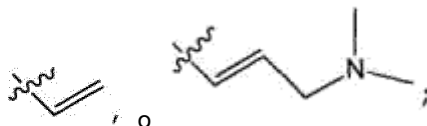
X es un grupo pirrolidinilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo C1-C6 como un sustituyente o un grupo piperidinilo opcionalmente que tiene un átomo de halógeno como un sustituyente;

Y es -C(R<sub>4</sub>)=C(R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>); y

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno o un grupo dimetilaminometilo.

[5] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [4] o una sal del mismo, en donde en la fórmula (I),

X es un grupo pirrolidinilo, un grupo metilpirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo fluoropiperidinilo;  
Y es



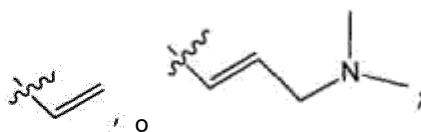
y

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno, un grupo metoxi, un grupo metilo o un grupo fenilo, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> forman opcionalmente,

junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un grupo azetidino que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo como un sustituyente, un grupo pirrolidinilo o un grupo piperidinilo.

[6] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [5] o una sal del mismo, en donde en la fórmula (I),

X es un grupo pirrolidinilo, un grupo metilpirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo fluoropiperidinilo;  
Y es



5

- 10  $Z_1, Z_2, Z_3$  y  $Z_4$  son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo ciano, un grupo vinilo, un grupo metoxi, un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo dimetilamino, un grupo ciclopropilo o un grupo furilo, o  $Z_1$  y  $Z_2$  o  $Z_3$  y  $Z_4$  forman opcionalmente, junto con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo, un anillo de benceno, un anillo de piridina o un anillo de dioxolano; W es -CH<sub>2</sub>-, un átomo de oxígeno o -NH-;
- 15 n es 0;  
R<sub>1</sub> es un grupo amino; y  
R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un grupo metoxi, un grupo metilo o un grupo fenilo, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un grupo hidroxiazetidínilo, un grupo pirrolidinilo o un grupo piperidinilo.

20 [7] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [6] o una sal del mismo, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes (1) a (20):

- (1) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-bromo-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- 25 (2) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-5-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- (3) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- (4) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- 30 (5) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)naftalen-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- (6) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- 35 (7) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- (8) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(3-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- (9) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- 40 (10) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- (11) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(3-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- (12) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- 45 (13) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2,3-dimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- (14) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- 50 (15) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-(difluorometoxi)-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- (16) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-(fluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- (17) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-bromo-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- 55 (18) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- (19) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida, y
- 60 (20) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2,5-dicloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida.

[8] Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [7] o una sal del mismo.

[9] Un agente antitumoral que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [7] o una sal del mismo como principio activo.

5 [10] Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [7] o una sal del mismo para producir una composición farmacéutica.

[11] Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [7] o una sal del mismo para producir un agente antitumoral.

[12] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [7] o una sal del mismo para uso como medicamento.

10 [13] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [7] o una sal del mismo para su uso como agente antitumoral.

Lapatinib (Bibliografía no de patente 5), afatinib (Bibliografía no de patente 6) y neratinib (Bibliografía no de patente 7) mencionados anteriormente se conocen como compuestos relacionados con la presente invención. Estos tres compuestos tienen una estructura de 4-fenilaminoquinazolina o 4-fenilaminoquinolina y difieren en gran medida en que los compuestos carecen de una estructura de pirazolo[3,4-d]pirimidina, que es una característica del compuesto de la presente invención. Además, una característica del compuesto de la presente invención es que el compuesto tiene una alta selectividad de HER2.

20 En contraste, el compuesto descrito en la literatura de patentes 1 es un compuesto de pirazolo[3,4-d]pirimidina que, sin embargo, tiene un grupo benzoxazol o un grupo oxazolopiridina en el sustituyente en la posición 3 del mismo y estructuralmente difiere en gran medida en que el compuesto carece de un grupo 2-(4-aminofenil)acetamida, un grupo 4-aminofenilcarbamato o 1-(4-aminofenil)urea, el cual es una característica del compuesto de la presente invención. El compuesto descrito en esta bibliografía de patentes es un compuesto que inhibe la tirosina quinasa de Bruton (BTK). Como se menciona más adelante, el compuesto descrito en esta literatura de patentes (Compuesto del ejemplo comparativo 1) tiene un efecto citostático muy bajo en la evaluación usando líneas celulares que sobreexpresan HER2.

#### 30 **[Efectos ventajosos de la invención]**

La presente invención proporciona un nuevo compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo que es útil como inhibidor de HER2.

35 Se ha encontrado que el compuesto de la presente invención o la sal del mismo tiene una excelente actividad inhibidora selectiva de HER2 y exhibe un efecto citostático sobre líneas celulares de cáncer. Además, el compuesto de la presente invención o la sal del mismo inhibe selectiva y fuertemente HER2 en comparación con EGFR y, por lo tanto, se puede esperar que pueda aliviar los efectos adversos y mejorar la seguridad. El compuesto de la presente invención o la sal del mismo es útil como agente profiláctico y/o terapéutico para el cáncer.

#### 40 **[Descripción de las realizaciones]**

El compuesto de fórmula (I) de la presente invención es un compuesto que tiene pirazolo[3,4-d]pirimidina como estructura básica y es un compuesto nuevo que no se ha descrito en ninguna de las publicaciones en la lista de citas, etc.

45 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "sustituyente" incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquil-alquilo, un grupo aralquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquiniilo, un grupo alcoxi, un grupo halogenoalcoxi, un grupo cicloalcoxi, un grupo cicloalquil-alcoxi, un grupo aralquilo, un grupo alquiltio, un grupo cicloalquil-alquiltio, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo cicloalquil-alquilamino, un grupo acilo, un grupo aciloxi, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo aralquiloalcoxi, un grupo carbamoilo, un grupo heterocíclico saturado o insaturado, un grupo hidrocarburo aromático y un grupo heterocíclico saturado. Cuando el sustituyente está presente, el número del mismo es normalmente 1, 2 o 3.

55 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

60 En la presente memoria descriptiva, el "grupo alquilo" puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de los mismos, incluyen grupos alquilo C1-C6 tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo isopentilo y un grupo hexilo.

65 En la presente memoria descriptiva, el "grupo halogenoalquilo" es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene de 1 a 13 átomos de halógeno (grupo halogenoalquilo C1-C6). Ejemplos de los mismos incluyen grupos halogenoalquilo C1-C6, tales como un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo fluoroetilo, un grupo 1,1,1-trifluoroetilo, un grupo monofluoro-n-

propilo, un grupo perfluoro-n-propilo y un grupo perfluoroisopropilo y preferentemente incluyen grupos halogenoalquilo C1-C4.

5 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos específicos del "grupo cicloalquilo" incluyen grupos cicloalquilo C3-C7, tales como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo y un grupo cicloheptilo.

10 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquilalquilo" incluyen grupos alquilo C1-C4 sustituidos con cicloalquilo C3-C7, tales como un grupo ciclopropilmetilo, un grupo ciclobutilmetilo, un grupo ciclopentilmetilo, un grupo ciclohexilmetilo y un grupo cicloheptilmetilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aralquilo" incluyen grupos aralquilo C7-C13, tales como un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo naftilmetilo y un grupo fluorenilmetilo.

15 En la presente memoria descriptiva, el "grupo alqueno" puede ser lineal, ramificado o cíclico y significa un grupo hidrocarburo insaturado que tiene al menos un doble enlace. Los ejemplos de los mismos incluyen grupos alqueno C2-C6 tales como un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propeno, un grupo 2-metil-2-propeno, un grupo isopropeno, un grupo 1-, 2-, o 3-butenilo, un grupo 2-, 3-, o 4-pentenilo, un grupo 2-metil-2-butenilo, un grupo 3-metil-2-butenilo, un grupo 5-hexeno, un grupo 1-ciclopentenilo, un grupo 1-ciclohexeno y un grupo 3-metil-3-butenilo.

20

En la presente memoria descriptiva, el "grupo alquino" puede ser lineal, ramificado o cíclico y significa un grupo hidrocarburo insaturado que tiene al menos un triple enlace. Ejemplos de los mismos incluyen grupos alquino C2-C6 tales como un grupo etinilo, un grupo 1- o 2-propinilo, un grupo 1-, 2-, o 3-butinilo y un grupo 1-metil-2-propinilo.

25

En la presente memoria descriptiva, el "grupo alcoxi" puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de los mismos incluyen grupos alcoxi C1-C6, tales como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo *terc*-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo isopentiloxi y un grupo hexiloxi.

30

En la presente memoria descriptiva, el "grupo halogenoalcoxi" es un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene de 1 a 13 átomos de halógeno (grupo halogenoalcoxi C1-C6). Los ejemplos de los mismos incluyen grupos halogenoalcoxi C1-C6, tales como un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo triclorometoxi, un grupo fluoroetoxi, un grupo 1,1,1-trifluoroetoxi, un grupo monofluoro-n-propoxi, un grupo perfluoro-n-propoxi y un grupo perfluoro-isopropoxi y preferentemente incluyen grupos halogenoalcoxi C1-C4.

35

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalcoxi" incluyen grupos cicloalquilo C3-C7, tales como un grupo ciclopropoxi, un grupo ciclobutoxi, un grupo ciclopentiloxi, un grupo ciclohexiloxi y un grupo cicloheptiloxi.

40

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquilalcoxi" incluyen grupos alquilo C1-C4 sustituidos con cicloalquil C3-C7, tales como un grupo ciclopropilmetoxi, un grupo ciclobutilmetoxi, un grupo ciclopentilmetoxi, un grupo ciclohexilmetoxi y un grupo cicloheptilmetoxi.

45

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo aralquilo" incluyen grupos aralquilo C7-C13, tales como un grupo benciloxi, un grupo feniloxi, un grupo naftilmetiloxi y un grupo fluorenilmetiloxi.

50 En la presente memoria descriptiva, el "grupo alquiltio" puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de las mismas incluyen grupos alquiltio C1-C6, tales como un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo n-propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo n-butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo *terc*-butiltio, un grupo n-pentiltio, un grupo isopentiltio y un grupo hexiltio.

55 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquilalquiltio" incluyen grupos alquiltio C1-C4 sustituidos con cicloalquilo C3-C7, tales como un grupo ciclopropilmetiltio, un grupo ciclobutilmetiltio, un grupo ciclopentilmetiltio, un grupo ciclohexilmetiltio y un grupo cicloheptilmetiltio.

60 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo monoalquilamino" incluyen grupos amino monosustituidos con un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado, tales como un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo n-propilamino, un grupo isopropilamino, un grupo n-butilamino, un grupo isobutilamino, un grupo *terc*-butilamino, un grupo n-pentilamino, un grupo isopentilamino y un grupo hexilamino.

65 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo dialquilamino" incluyen grupos amino disustituidos con un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado, tales como un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo di(n-propil)amino, un grupo diisopropilamino, un grupo di(n-butil)amino, un grupo diisobutilamino, un grupo di(*terc*-butil)amino, un grupo di(n-pentil)amino, un grupo diisopentilamino, un grupo dihexilamino, un grupo metiletilamino y

un grupo metilisopropilamino.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquilalquilamino" incluyen grupos alquilamino C1-C4 sustituidos con cicloalquilo C3-C7, tales como un grupo ciclopropilmetilamino, un grupo ciclobutilmetilamino, un grupo ciclopentilmetilamino, un grupo ciclohexilmetilamino y un grupo cicloheptilmetilamino.

En la presente memoria descriptiva, el "grupo acilo" significa un grupo alquilcarbonilo o un grupo arilcarbonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilcarbonilo" incluyen grupos (alquil C1-C6)carbonilo lineales o ramificados, tales como un grupo metilcarbonilo, un grupo etilcarbonilo, un grupo n-propilcarbonilo, un grupo isopropilcarbonilo, un grupo n-butilcarbonilo, un grupo isobutilcarbonilo, un grupo *terc*-butilcarbonilo, un grupo n-pentilcarbonilo, un grupo isopentilcarbonilo y un grupo hexilcarbonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo arilcarbonilo" incluyen grupos (aril C6-C13)carbonilo, tales como un grupo fenilcarbonilo, un grupo naftilcarbonilo, un grupo fluorenilcarbonilo, un grupo antrilcarbonilo, un grupo bifenililcarbonilo, un grupo tetrahidronaftilcarbonilo, un grupo cromanilcarbonilo, un grupo 2,3-dihidro-1,4-dioxanaftalenilcarbonilo, un grupo indanilcarbonilo y un grupo fenantrilcarbonilo.

En la presente memoria descriptiva, el "grupo aciloxi" significa un grupo alquilcarboniloxi o un grupo arilcarboniloxi.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilcarboniloxi" incluyen grupos (alquil C1-C6)carboniloxi lineales o ramificados, tales como un grupo metilcarboniloxi, un grupo etilcarboniloxi, un grupo n-propilcarboniloxi, un grupo isopropilcarboniloxi, un grupo n-butilcarboniloxi, un grupo isobutilcarboniloxi, un grupo *terc*-butilcarboniloxi, un grupo n-pentilcarboniloxi, un grupo isopentilcarboniloxi y un grupo hexilcarboniloxi.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo arilcarboniloxi" incluyen grupos (aril C6-C13)carboniloxi, tales como un grupo fenilcarboniloxi, un grupo naftilcarboniloxi, un grupo fluorenilcarboniloxi, un grupo antrilcarboniloxi, un grupo bifenililcarboniloxi, un grupo tetrahidronaftilcarboniloxi, un grupo cromanilcarboniloxi, un grupo 2,3-dihidro-1,4-dioxanaftalenilcarboniloxi, un grupo indanilcarboniloxi y un grupo fenantrilcarboniloxi.

En la presente memoria descriptiva, el "grupo alcoxicarbonilo" puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de los mismos, incluyen grupos (alcoxi C1-C6)carbonilo, tales como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo butoxicarbonilo, un grupo isobutoxicarbonilo, un grupo *terc*-butoxicarbonilo, un grupo pentiloxicarbonilo, un grupo isopentiloxicarbonilo y un grupo hexiloxicarbonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aralquioxicarbonilo" incluyen grupos (aralquil C7-C13)oxicarbonilo, tales como un grupo benciloxicarbonilo, un grupo fenetiloxicarbonilo, un grupo naftilmetiloxicarbonilo y un grupo fluorenilmetiloxicarbonilo.

En la presente memoria descriptiva, el "grupo heterocíclico saturado" es un grupo heterocíclico saturado que tiene un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Los ejemplos específicos de los mismos, incluyen un grupo morfolino, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo 4-metil-1-piperazinilo, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo tetrahidrotiofenilo, un grupo tiazolidinilo y un grupo oxazolidinilo.

En la presente memoria descriptiva, el "grupo heterocíclico insaturado" es un grupo heterocíclico, totalmente insaturado o parcialmente insaturado, monocíclico o policíclico que tiene un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Los ejemplos específicos de los mismos, incluyen un grupo imidazolilo, un grupo tienilo, un grupo furilo, un grupo pirrolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo indazolilo, un grupo triazolopiridilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzofuranilo, un grupo purinilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinazolinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo metilendioxifenilo, un grupo etilendioxifenilo y un grupo dihidrobenzofuranilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo hidrocarburo aromático" incluyen grupos hidrocarburo aromático C6-C14, tales como un grupo fenilo, un grupo toluilo, un grupo xililo, un grupo naftilo, un grupo antraceno, un grupo fenantrilo, un grupo fluorenilo y un grupo tetrahidronaftilo.

En la presente memoria descriptiva, el "grupo heterociciloxi saturado" es un grupo heterociciloxi saturado que tiene un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Los ejemplos específicos de los mismos, incluyen un grupo morfolinilo, un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo 4-metil-1-piperazinilo, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo tetrahidrotiofenilo, un grupo tiazolidinilo y un grupo oxazolidinilo.



El término "CA-CB" en la descripción de un grupo en la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo que tiene de A a B átomos de carbono. Por ejemplo, el "grupo alquilo C1-C6" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y el "grupo oxi de hidrocarburo aromático C6-C14" se refiere a un grupo oxi unido a un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. El término "miembros de A a B" significa que el número de átomos que constituyen un anillo (el número de miembros del anillo) es de A a B. Por ejemplo, el "grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros" significa un grupo heterocíclico saturado en el cual el número de miembros del anillo es de 4 a 10.

En el compuesto de fórmula (I) de la presente invención, X representa un grupo heterocíclico saturado, que contiene nitrógeno, de 4 a 10 miembros, opcionalmente sustituido. En este contexto, el "grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros" es un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo y que contiene además 0 a 2 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de oxígeno y un átomo de azufre en el anillo. Los ejemplos de los mismos incluyen un grupo azetidínico, un grupo pirrolidínico, un grupo piperidínico, un grupo piperazínico, un grupo morfolínico, un grupo octahidroquinolinileno y un grupo octahidroindolileno.

El grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros es preferiblemente un grupo heterocíclico saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo, más preferentemente un grupo pirrolidínico o un grupo piperidínico, incluso más preferentemente un grupo 1,3-pirrolidínico o un grupo 1,3-piperidínico, más preferentemente un grupo 1,3-piperidínico.

Los ejemplos del "sustituyente" el cual puede añadirse al grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros incluyen el sustituyente como se describió anteriormente. El sustituyente es preferentemente un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo amino, más preferentemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-C6, incluso más preferentemente un átomo de flúor o un grupo metilo, más preferentemente un átomo de flúor.

El grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros sustituido opcionalmente con un grupo alquilo C1-C6 o un átomo de halógeno es preferentemente un grupo pirrolidínico sustituido opcionalmente con un grupo alquilo C1-C6 o un átomo de halógeno o un grupo piperidínico sustituido opcionalmente con un grupo alquilo C1-C6 o un átomo de halógeno, más preferentemente un grupo pirrolidínico opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6 o un grupo piperidínico sustituido opcionalmente con un átomo de flúor, incluso más preferentemente un grupo pirrolidínico, un grupo metilpirrolidínico, un grupo piperidínico o un grupo fluoropiperidínico, más preferentemente un grupo piperidínico o un grupo fluoropiperidínico.

En el compuesto de fórmula (I), X es preferentemente un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, más preferentemente un grupo heterocíclico, saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 10 miembros que tiene opcionalmente un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo amino como un sustituyente, incluso más preferentemente un grupo heterocíclico, saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros que tiene opcionalmente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-C6 como un sustituyente, más preferentemente un grupo pirrolidínico que tiene opcionalmente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-C6 como un sustituyente, o un grupo piperidínico que tiene opcionalmente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-C6 como un sustituyente, aún más preferentemente un grupo pirrolidínico que tiene opcionalmente un átomo de halógeno como un sustituyente, o un grupo piperidínico que tiene opcionalmente un átomo de halógeno como un sustituyente, aún más preferentemente un grupo pirrolidínico que tiene opcionalmente un grupo metilo como un sustituyente o un grupo piperidínico que tiene opcionalmente un átomo de flúor como un sustituyente, aún más preferentemente un grupo piperidínico que tiene opcionalmente un átomo de flúor como un sustituyente, aún más preferentemente un grupo piperidínico.

El átomo de nitrógeno en el grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4 a 10 miembros representado por X se une preferentemente al grupo carbonilo de -COY en la fórmula (I).

En el compuesto de fórmula (I) de la presente invención, Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ .  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  se mencionaran más adelante.

En el compuesto de fórmula (I) de la presente invención,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  y  $Z_4$  son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alqueno C2-C6, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C3-C7 opcionalmente sustituido, un grupo hidrocarburo aromático C6-C14 o un grupo heterocíclico, insaturado de 4 a 14 miembros o  $Z_1$  y  $Z_2$  o  $Z_3$  y  $Z_4$  forman opcionalmente, junto con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo, un anillo de benceno o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 7 miembros.

El "grupo alqueno C2-C6" representado por  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  o  $Z_4$  es preferentemente un grupo vinilo, un grupo propenilo, un grupo butenilo, un grupo pentenilo, un grupo hexenilo, un grupo ciclopropenilo, un grupo ciclobutenilo, un grupo ciclopentenilo o un grupo ciclohexenilo, más preferentemente un grupo vinilo, un grupo propenilo, un grupo butenilo,

un grupo ciclopropenilo o un grupo ciclobutenilo, incluso más preferentemente un grupo vinilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 2-propenilo o un grupo isopropenilo, más preferentemente un grupo vinilo.

5 El "grupo alcoxi C1-C6" en el "grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido" representado por Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> o Z<sub>4</sub> es preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo butoxi, un grupo pentiloxi o un grupo hexiloxi, más preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi o un grupo butoxi, incluso más preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo sec-butoxi o un grupo *terc*-butoxi, más preferentemente un grupo metoxi.

10 Los ejemplos del "sustituyente" para el "grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido" representado por Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> o Z<sub>4</sub> incluyen el sustituyente como se ha descrito anteriormente. El sustituyente es preferentemente un átomo de halógeno, más preferentemente un átomo de flúor.

15 El "grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido" representado por Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> o Z<sub>4</sub> es preferentemente un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, más preferentemente un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, incluso más preferentemente un grupo metoxi opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, un grupo etoxi opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, un grupo propoxi opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, un grupo butoxi opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, un grupo pentiloxi opcionalmente sustituido con un átomo de flúor o un grupo hexiloxi opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, más preferentemente un grupo metoxi opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, un grupo etoxi opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, un grupo propoxi opcionalmente sustituido con un átomo de flúor o un grupo butoxi opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, aún más preferentemente un grupo metoxi opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, un grupo etoxi opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, un grupo n-propoxi opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, un grupo isopropoxi opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, un grupo n-butoxi opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, un grupo sec-butoxi opcionalmente sustituido con un átomo de flúor o un grupo *terc*-butoxi opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, aún más preferentemente un grupo metoxi opcionalmente sustituido por 1 o 2 átomos de flúor, un grupo etoxi opcionalmente sustituido por 1 o 2 átomos de flúor, un grupo n-propoxi grupo opcionalmente sustituido por 1 o 2 átomos de flúor, un grupo isopropoxi opcionalmente sustituido por 1 o 2 átomos de flúor, un grupo n-butoxi opcionalmente sustituido por 1 o 2 átomos de flúor, un grupo sec-butoxi opcionalmente sustituido por 1 o 2 átomos de flúor, de manera particular, preferentemente un grupo metoxi, un grupo fluorometoxi o un grupo difluorometoxi.

35 El "grupo alquilo C1-C6" en el "grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido" representado por Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> o Z<sub>4</sub> es preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo o un grupo hexilo, más preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo o un grupo *terc*-butilo, más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo.

40 Los ejemplos del "sustituyente" para el "grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido" representado por Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> o Z<sub>4</sub> incluyen el sustituyente como se ha descrito anteriormente.

45 El "grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido" representado por Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> o Z<sub>4</sub> es preferentemente un grupo alquilo C1-C6 sin sustituir, más preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo o un grupo hexilo, más preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo o un grupo *terc*-butilo, de manera particular, preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo.

50 Los ejemplos del "sustituyente" para el "grupo amino opcionalmente sustituido" representado por Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> o Z<sub>4</sub> incluyen el sustituyente como se ha descrito anteriormente. El sustituyente es preferentemente un grupo alquilo, más preferentemente un grupo alquilo C1-C6, incluso más preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo o un grupo hexilo, más preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo o un grupo *terc*-butilo, de manera particular, preferentemente un grupo metilo.

55 El grupo amino opcionalmente sustituido representado por Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> o Z<sub>4</sub> es preferentemente un grupo mono- o di-alquilamino, más preferentemente un grupo mono- o di(alquil C1-C6)amino, incluso más preferentemente un grupo di(alquil C1-C6)amino, más preferentemente un grupo di(alquil C1-C4)amino, aún más preferentemente un grupo dimetilamino.

60 El "grupo cicloalquilo C3-C7" en el "grupo cicloalquilo C3-C7 opcionalmente sustituido" representado por Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> o Z<sub>4</sub> es preferentemente un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo o un grupo cicloheptilo, más preferentemente un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo, más preferentemente un grupo ciclopropilo.

65 Los ejemplos del "sustituyente" para el "grupo cicloalquilo C3-C7 opcionalmente sustituido" representado por Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>,

Z<sub>3</sub> o Z<sub>4</sub> incluyen el sustituyente como se ha descrito anteriormente.

El "grupo cicloalquilo C3-C7 opcionalmente sustituido" representado por Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> o Z<sub>4</sub> es preferentemente un grupo cicloalquilo C3-C7 sin sustituir, más preferentemente un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo o un grupo cicloheptilo, más preferentemente un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo, de manera particular, preferentemente un grupo ciclopropilo.

El "grupo hidrocarburo aromático C6-C14" representado por Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> o Z<sub>4</sub> es preferentemente un grupo fenilo o un grupo naftilo, más preferentemente un grupo fenilo.

El "grupo heterocíclico insaturado" representado por Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> o Z<sub>4</sub> es un grupo heterocíclico, totalmente insaturado o parcialmente insaturado, monocíclico o policíclico que tiene un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo imidazolilo, un grupo tienilo, un grupo furilo, un grupo pirrolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo indazolilo, un grupo triazolopiridilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzofuranilo, un grupo purinilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinazolinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo metilendioxfenilo, un grupo etilendioxfenilo y un grupo dihidrobenzofuranilo. El grupo heterocíclico insaturado es preferentemente un grupo heterocíclico, insaturado, de 4 a 14 miembros, monocíclico o bicíclico que tiene un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre, más preferentemente un grupo heterocíclico, totalmente insaturado, de 4 a 6 miembros, monocíclico que tiene un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre, incluso más preferentemente un grupo heterocíclico, totalmente insaturado, de 4 a 6 miembros, monocíclico que tiene un átomo de oxígeno, más preferentemente un grupo furilo.

El "anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 7 miembros" formado por Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> o Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub>, junto con los átomos de carbono unidos a los mismos, es un anillo heterocíclico, saturado, totalmente insaturado o parcialmente insaturado, de 5 a 7 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre.

El número del heteroátomo en el anillo es preferentemente de 0 a 2, más preferentemente de 1 o 2. El heteroátomo es preferentemente un átomo de nitrógeno y/o un átomo de oxígeno.

El anillo heterocíclico, saturado, o el anillo heterocíclico, insaturado de 5 a 7 miembros es preferentemente un anillo de pirrol, un anillo de pirazol, un anillo de imidazol, un anillo de piridina, un anillo de pirazina, un anillo de pirimidina o un anillo de dioxolano, más preferentemente un anillo de piridina o un anillo de dioxolano.

El anillo formado por Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> o Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub>, junto con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo, es también preferentemente un anillo de benceno.

En el compuesto de fórmula (I), Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> son preferentemente iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alqueno C2-C6, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C3-C7 opcionalmente sustituido, un grupo hidrocarburo, aromático C6-C14 o un grupo heterocíclico, insaturado de 4 a 14 miembros, monocíclico o bicíclico o Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> o Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> forman opcionalmente, junto con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo, un anillo de benceno o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 7 miembros, más preferentemente son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alqueno C2-C6, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C3-C7 opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico, insaturado de 4 a 14 miembros, monocíclico o bicíclico o Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> o Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> forman opcionalmente, junto con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo, un anillo de benceno o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 7 miembros, incluso más preferentemente son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alqueno C2-C6, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C6, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C3-C7 o un grupo heterocíclico, insaturado, de 4 a 6 miembros, monocíclico que tiene un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre o Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> o Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> forman opcionalmente, junto con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo, un anillo de benceno o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 7 miembros, además preferentemente son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alqueno C2-C6, un grupo alcoxi C1-C6 sustituido opcionalmente con un átomo halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo amino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C7 o un grupo heterocíclico, insaturado, de 4 a 6 miembros, monocíclico que tiene un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre o Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> o Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> forman opcionalmente, junto

con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo, un anillo de benceno o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 7 miembros, aún más preferentemente son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo ciano, un grupo alqueno C2-C6, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, un grupo alquilo C1-C6, un grupo mono- o di(alquilo C1-C6)amino, un grupo cicloalquilo C3-C7 o un grupo heterocíclico, insaturado de 4 a 6 miembros, monocíclico que tiene un átomo de oxígeno, o Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> o Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> forman opcionalmente, junto con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo, un anillo de benceno o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 7 miembros, aún más preferentemente son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo ciano, un grupo alqueno C2-C6, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido por 1 o 2 átomos de flúor, un grupo alquilo C1-C6, un grupo di(alquilo C1-C6)amino, un grupo cicloalquilo C3-C7 o un grupo heterocíclico, insaturado de 4 a 6 miembros, monocíclico que tiene un átomo de oxígeno, o Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> o Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> forman opcionalmente, junto con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo, un anillo de benceno o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 7 miembros, aún más preferentemente son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo ciano, un grupo alqueno C2-C6, un grupo difluorometoxi, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo dimetilamino, un grupo ciclopropilo o un grupo furilo, o Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> o Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> forman opcionalmente, junto con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo, un anillo de benceno, un anillo de piridina o un anillo de dioxolano, aún más preferentemente son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metoxi, un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi o un grupo metilo o Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> o Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> forman opcionalmente, junto con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo, un anillo de benceno.

En el compuesto de fórmula (I) de la presente invención, W representa -CH<sub>2</sub>-, un átomo de oxígeno o -NH-. W es preferentemente -CH<sub>2</sub>- o un átomo de oxígeno, más preferentemente -CH<sub>2</sub>-.

En el compuesto de fórmula (I) de la presente invención, n representa un número entero de 0 a 2. n es preferentemente 0 o 1, más preferentemente 0.

En el compuesto de fórmula (I) de la presente invención, R<sub>1</sub> representa un grupo amino opcionalmente sustituido. En este contexto, los ejemplos del "sustituyente" el cual puede añadirse al grupo amino incluyen el sustituyente como se ha descrito anteriormente.

El grupo amino opcionalmente sustituido representado por R<sub>1</sub> es preferentemente un grupo amino sin sustituir.

En el compuesto de fórmula (I) de la presente invención, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido o un grupo de hidrocarburo aromático C6-C14 opcionalmente sustituido o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un grupo heterocíclico, saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 8 miembros, un opcionalmente sustituido.

El "grupo alcoxi C1-C6" en el "grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido" representado por R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> es preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo *tert*-butoxi, un grupo pentiloxi o un grupo hexiloxi, más preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi o un grupo *tert*-butoxi, más preferentemente un grupo metoxi.

Los ejemplos del "sustituyente" para el grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido representado por R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> incluyen el sustituyente como se ha descrito anteriormente.

El "grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido" representado por R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> es preferentemente un grupo alcoxi C1-C6 sin sustituir, más preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo *tert*-butoxi, un grupo pentiloxi o un grupo hexiloxi, más preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi o un grupo *tert*-butoxi, de manera particular, preferentemente un grupo metoxi.

El "grupo alquilo C1-C6" en el "grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido" representado por R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> es preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo *tert*-butilo, un grupo pentilo o un grupo hexilo, más preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo o un grupo *tert*-butilo, más preferentemente un grupo metilo.

Los ejemplos del "sustituyente" para el "grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido" representado por R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> incluyen el sustituyente como se ha descrito anteriormente. El sustituyente es preferentemente un grupo alcoxi C1-C6, preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo *tert*-butoxi, un grupo pentiloxi o un grupo hexiloxi, más

preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi o un grupo *terc*-butoxi, más preferentemente un grupo metoxi o un grupo etoxi.

5 El "grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido" representado por  $R_2$  o  $R_3$  es preferentemente un grupo alquilo C1-C6 sin sustituir o un grupo alquilo C1-C6 sustituido con un grupo alcoxi C1-C6, más preferentemente un grupo alquilo C1-C6 sin sustituir, incluso más preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo pentilo o un grupo hexilo.

10 En el caso de tener un sustituyente, el número del sustituyente no está particularmente limitado. Cuando el sustituyente es un grupo alcoxi C1-C6, el número del mismo es preferentemente 1.

15 El "grupo hidrocarburo aromático C6-C14" en el "grupo hidrocarburo aromático C6-C14 opcionalmente sustituido" representado por  $R_2$  o  $R_3$  es preferentemente un grupo fenilo o un grupo naftilo, más preferentemente un grupo fenilo.

20 Los ejemplos del "sustituyente" para el "grupo hidrocarburo aromático C6-C14 opcionalmente sustituido" representado por  $R_2$  o  $R_3$  incluyen el sustituyente como se ha descrito anteriormente. El sustituyente es preferentemente un átomo de halógeno. El grupo hidrocarburo aromático C6-C14 sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno es preferentemente un grupo fenilo sustituido opcionalmente con un átomo de flúor o un átomo de cloro, más preferentemente un grupo fenilo, un grupo fluorofenilo, un grupo difluorofenilo, un grupo trifluorofenilo, un grupo clorofenilo, un grupo diclorofenilo o un grupo triclorofenilo, incluso más preferentemente un grupo fenilo.

25 El "grupo heterocíclico, saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 8 miembros" en el "grupo heterocíclico, saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 8 miembros, opcionalmente sustituido" formado por  $R_2$  y  $R_3$ , junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, es un grupo heterocíclico saturado de 4 a 8 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo y que contiene además 0 a 2 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de oxígeno y un átomo de azufre en el anillo.

30 El grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros es preferiblemente un grupo heterocíclico saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, más preferentemente un grupo azetidino, un grupo pirrolidino o un grupo piperidino.

35 Los ejemplos del "sustituyente" para el "grupo heterocíclico, saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 8 miembros, opcionalmente sustituido" incluyen el sustituyente como se ha descrito anteriormente. El sustituyente es preferentemente un grupo hidroxilo.

40 El grupo heterocíclico, saturado que contiene de 4 a 8 miembros, opcionalmente sustituido es preferentemente un grupo heterocíclico, saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 8 miembros sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo, más preferentemente un grupo azetidino, un grupo pirrolidino, un grupo piperidino, un grupo hidroxiazetidino, un grupo hidroxipirrolidino o un grupo hidroxipiperidino, incluso más preferentemente un grupo pirrolidino, un grupo piperidino o un grupo hidroxiazetidino.

45 En el compuesto de fórmula (I),  $R_2$  y  $R_3$  son preferentemente iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido o un grupo de hidrocarburo aromático C6-C14 opcionalmente sustituido o  $R_2$  y  $R_3$  forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un grupo heterocíclico, saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 8 miembros, opcionalmente sustituido, más preferentemente son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 que tiene opcionalmente un grupo alcoxi C1-  
50 C6 como un sustituyente o un grupo hidrocarburo aromático C6-C14 que tiene opcionalmente un átomo de halógeno como un sustituyente, o  $R_2$  y  $R_3$  forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un grupo heterocíclico, saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 8 miembros, opcionalmente sustituido, incluso más preferentemente son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo hidrocarburo aromático C6-C14, o  $R_2$  y  $R_3$  forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un grupo heterocíclico, saturado que contiene de 4 a 8 miembros que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo como un sustituyente, aún más  
55 preferentemente son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo hidrocarburo aromático C6-C14, o  $R_2$  y  $R_3$  forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un grupo heterocíclico, saturado que contiene de 4 a 8 miembros que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo como un sustituyente, aún más  
60 preferentemente son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un grupo metoxi, un grupo metilo o un grupo fenilo, o  $R_2$  y  $R_3$  forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un grupo azetidino que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo como un sustituyente, un grupo pirrolidino o un grupo piperidino, aún más preferentemente son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un grupo metoxi, un grupo metilo o un grupo fenilo, o  $R_2$  y  $R_3$  forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un grupo hidroxiazetidino,  
65 un grupo pirrolidino o un grupo piperidino, aún más preferentemente cada uno son un grupo metilo.

En el compuesto de fórmula (I) de la presente invención, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido.

El "grupo alquilo C1-C6" en el "grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido" representado por R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, o R<sub>6</sub> es preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo pentilo o un grupo hexilo, más preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo o un grupo *terc*-butilo, más preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo o un grupo isopropilo, de manera particular, preferentemente un grupo metilo.

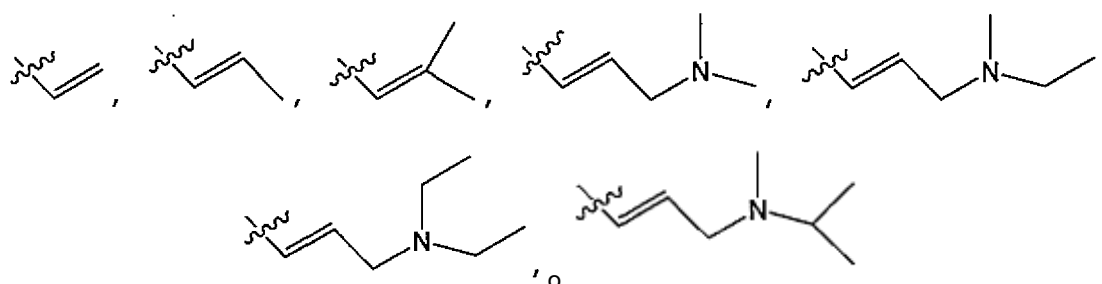
Los ejemplos del "sustituyente" para el "grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido" representado por R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> o R<sub>6</sub> incluyen el sustituyente como se ha descrito anteriormente. El sustituyente es preferentemente un grupo dialquilamino o un grupo heterocíclico saturado, más preferentemente un grupo di(alquil C1-C6)amino o un grupo heterocíclico, saturado, de 4 a 8 miembros que tiene un átomo de nitrógeno, incluso más preferentemente un grupo di(alquil C1-C4)amino o un grupo heterocíclico, saturado de 4 a 8 miembros que tiene un átomo de nitrógeno, más preferentemente un grupo dimetilamino, un grupo metiletilamino, un grupo dietilamino, un grupo metilisopropilamino, un grupo 1-piperidinilo o un grupo 1-pirrolidinilo, de manera particular, preferentemente un grupo dimetilamino.

El número del sustituyente no está particularmente limitado y es preferentemente 1.

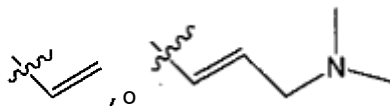
El "grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido" representado por R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> o R<sub>6</sub> es preferentemente un grupo alquilo C1-C6 que tiene opcionalmente, como sustituyente, un grupo di(alquil C1-C6)amino o un grupo heterocíclico, saturado, de 4 a 8 miembros que tiene un átomo de nitrógeno, más preferentemente un grupo alquilo C1-C4 que tiene opcionalmente, como sustituyente, un grupo di(alquil C1-C4)amino o un grupo heterocíclico, saturado, de 4 a 8 miembros que tiene un átomo de nitrógeno, incluso más preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo dimetilaminometilo, un grupo metiletilaminometilo, un grupo dietilaminometilo, un grupo metilisopropilaminometilo, un grupo dimetilaminoetilo, un grupo dietilaminoetilo, un grupo 1-piperidinilmetilo o un grupo 1-pirrolidinilmetilo, más preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo dimetilaminometilo, un grupo metiletilaminometilo, un grupo dietilaminometilo, un grupo metilisopropilaminometilo, un grupo dimetilaminoetilo o un grupo dietilaminoetilo, aún más preferentemente un grupo metilo, un grupo dimetilaminometilo, un grupo metiletilaminometilo, un grupo dietilaminometilo o un grupo metilisopropilaminometilo, de manera particular, preferentemente un grupo dimetilaminometilo.

En el compuesto de fórmula (I), R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 que tiene opcionalmente, como sustituyente, un grupo di(alquil C1-C6)amino o un grupo heterocíclico, saturado, de 4 a 8 miembros que tiene un átomo de nitrógeno, incluso más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4 que tiene opcionalmente, como sustituyente, un grupo di(alquil C1-C4)amino o un grupo heterocíclico, saturado, de 4 a 8 miembros que tiene un átomo de nitrógeno, más preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo dimetilaminometilo, un grupo metiletilaminometilo, un grupo dietilaminometilo, un grupo metilisopropilaminometilo, un grupo dimetilaminoetilo, un grupo dietilaminoetilo, un grupo 1-piperidinilmetilo o un grupo 1-pirrolidinilmetilo, aún más preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo dimetilaminometilo, un grupo metiletilaminometilo, un grupo dietilaminometilo, un grupo metilisopropilaminometilo, un grupo dimetilaminoetilo o un grupo dietilaminoetilo, aún más preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo dimetilaminometilo, un grupo metiletilaminometilo, un grupo dietilaminometilo o un grupo metilisopropilaminometilo, de manera particular, preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo dimetilaminometilo.

En el compuesto de fórmula (I), -C(R<sub>4</sub>)=C(R<sub>5</sub>) (R<sub>6</sub>) representado por Y es preferentemente



de manera particular, preferentemente



5 Un compuesto preferido como el compuesto de la presente invención de fórmula (I) es un compuesto o una sal del mismo, en donde

X es un grupo heterocíclico saturado, que contiene nitrógeno, de 4 a 10 miembros, opcionalmente sustituido; Y es  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ ;

10  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  y  $Z_4$  son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alqueno C2-C6, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C3-C7 opcionalmente sustituido, un grupo hidrocarburo aromático C6-C14 o un grupo heterocíclico, insaturado, de 4 a 14 miembros o  $Z_1$  y  $Z_2$  o  $Z_3$  y  $Z_4$  forman opcionalmente, junto con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo, un anillo de benceno o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 7 miembros;

15 W es  $-CH_2-$ , un átomo de oxígeno o  $-NH-$ ;

n es un número entero de entre 0 a 2;

$R_1$  es un grupo amino opcionalmente sustituido;

20  $R_2$  y  $R_3$  son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido o un grupo de hidrocarburo aromático C6-C14 opcionalmente sustituido o  $R_2$  y  $R_3$  forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un grupo heterocíclico, saturado que contiene de 4 a 8 miembros que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo como un sustituyente; y  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido.

25 Un compuesto más preferido como el compuesto de la presente invención de fórmula (I) es un compuesto o una sal del mismo, en donde

30 X es un grupo heterocíclico, saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 10 miembros que tiene opcionalmente un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo amino como un sustituyente;

Y es  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ ;

35  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  y  $Z_4$  son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alqueno C2-C6, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C3-C7 opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico, insaturado de 4 a 14 miembros o  $Z_1$  y  $Z_2$ , o  $Z_3$  y  $Z_4$  forman opcionalmente, junto con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo, un anillo de benceno o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 7 miembros;

W es  $-CH_2-$ , un átomo de oxígeno o  $-NH-$ ;

n es 0;

40  $R_1$  es un grupo amino;

45  $R_2$  y  $R_3$  son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido o un grupo de hidrocarburo aromático C6-C14 opcionalmente sustituido o  $R_2$  y  $R_3$  forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un grupo heterocíclico, saturado que contiene de 4 a 8 miembros que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo como un sustituyente; y  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido.

50 Un compuesto más preferido como el compuesto de la presente invención de fórmula (I) es un compuesto o una sal del mismo, en donde

X es un grupo heterocíclico, saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros que tiene opcionalmente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-C6 como un sustituyente;

Y es  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ ;

55  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  y  $Z_4$  son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alqueno C2-C6, un grupo alcoxi C1-C6 sustituido opcionalmente con un átomo halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo amino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C7 o un grupo heterocíclico, insaturado de 4 a 6 miembros, monocíclico que tiene un átomo de oxígeno, o  $Z_1$  y  $Z_2$  o  $Z_3$  y  $Z_4$  forman opcionalmente, junto con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo, un anillo de benceno o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 7 miembros;

60 W es  $-CH_2-$ , un átomo de oxígeno o  $-NH-$ ;

n es 0;

$R_1$  es un grupo amino;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo hidrocarburo aromático C6-C14, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; y

5 R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, y R<sub>6</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo di(alquilo C1-C6).

Un compuesto más preferido como el compuesto de la presente invención de fórmula (I) es un compuesto o una sal del mismo, en donde

10 X es un grupo pirrolidinilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo C1-C6 como un sustituyente o un grupo piperidinilo opcionalmente que tiene un átomo de halógeno como un sustituyente;

Y es -C(R<sub>4</sub>)=C(R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>);

15 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alqueno C2-C6, un grupo alcoxi C1-C6 sustituido opcionalmente con un átomo halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo amino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C7 o un grupo heterocíclico, insaturado de 4 a 6 miembros, monocíclico que tiene un átomo de oxígeno, o Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> o Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> forman opcionalmente, junto con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo, un anillo de benceno o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 7 miembros;

20 W es -CH<sub>2</sub>-, un átomo de oxígeno o -NH-;

n es 0;

R<sub>1</sub> es un grupo amino;

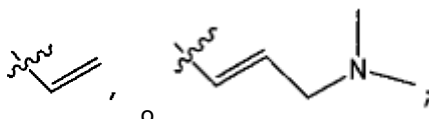
25 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo hidrocarburo aromático C6-C14, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; y

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno o un grupo dimetilaminometilo.

30 Un compuesto más preferido como el compuesto de la presente invención de fórmula (I) es un compuesto o una sal del mismo, en donde

X es un grupo pirrolidinilo, un grupo metilpirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo fluoropiperidinilo;

35 Y es



40 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo ciano, un grupo vinilo, un grupo metoxi que tiene opcionalmente un átomo de flúor como un sustituyente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo dimetilamino, un grupo ciclopropilo o un grupo furilo o Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> forman opcionalmente, junto con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo, un anillo de benceno, un anillo de piridina o un anillo de dioxolano;

W es -CH<sub>2</sub>-, un átomo de oxígeno o -NH-;

n es 0;

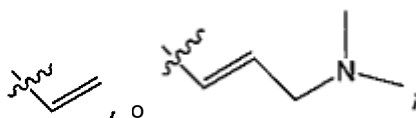
45 R<sub>1</sub> es un grupo amino; y

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno, un grupo metoxi, un grupo metilo o un grupo fenilo, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un grupo azetidínilo que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo como un sustituyente, un grupo pirrolidinilo o un grupo piperidinilo.

50 Un compuesto más preferido como el compuesto de la presente invención de fórmula (I) es un compuesto o una sal del mismo, en donde

X es un grupo pirrolidinilo, un grupo metilpirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo fluoropiperidinilo;

55 Y es





Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo ciano, un grupo vinilo, un grupo metoxi, un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo dimetilamino, un grupo ciclopropilo o un grupo furilo, o Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> o Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> forman opcionalmente, junto con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo, un anillo de benceno, un anillo de piridina o un anillo de dioxolano;

W es -CH<sub>2</sub>-, un átomo de oxígeno o -NH-;

n es 0;

R<sub>1</sub> es un grupo amino; y

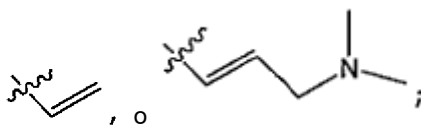
R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un grupo metoxi, un grupo metilo o un grupo fenilo, o

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un grupo hidroxiazetidínilo, un grupo pirrolidinilo o un grupo piperidinilo.

Un compuesto más preferido como el compuesto de la presente invención de fórmula (I) es un compuesto o una sal del mismo, en donde

X es un grupo pirrolidinilo, un grupo metilpirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo fluoropiperidinilo;

Y es



Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo ciano, un grupo vinilo, un grupo metoxi, un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo dimetilamino, un grupo ciclopropilo o un grupo furilo, o Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> o Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> forman opcionalmente, junto con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo, un anillo de benceno, un anillo de piridina o un anillo de dioxolano;

W es -CH<sub>2</sub>- o un átomo de oxígeno;

n es 0;

R<sub>1</sub> es un grupo amino; y

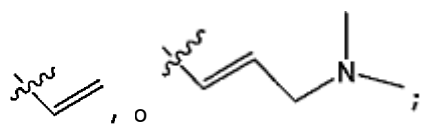
R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un grupo metoxi, un grupo metilo o un grupo fenilo, o

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un grupo hidroxiazetidínilo, un grupo pirrolidinilo o un grupo piperidinilo.

Un compuesto más preferido como el compuesto de la presente invención de fórmula (I) es un compuesto o una sal del mismo, en donde

X es un grupo pirrolidinilo, un grupo metilpirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo fluoropiperidinilo;

Y es



Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo ciano, un grupo vinilo, un grupo metoxi, un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo dimetilamino, un grupo ciclopropilo o un grupo furilo, o Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> o Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> forman opcionalmente, junto con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo, un anillo de benceno, un anillo de piridina o un anillo de dioxolano;

W es -CH<sub>2</sub>- o un átomo de oxígeno;

n es 0;

R<sub>1</sub> es un grupo amino; y

cada uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es un grupo metilo.

Un compuesto más preferido como el compuesto de la presente invención de fórmula (I) es un compuesto o una sal del mismo, en donde

X es un grupo piperidinilo o un grupo fluoropiperidinilo;

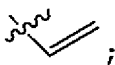
Y es



Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo ciano, un grupo vinilo, un grupo metoxi, un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo dimetilamino, un grupo ciclopropilo o un grupo furilo, o Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> o Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> forman opcionalmente, junto con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo, un anillo de benceno, un anillo de piridina o un anillo de dioxolano; W es -CH<sub>2</sub>- o un átomo de oxígeno; n es 0; R<sub>1</sub> es un grupo amino; y cada uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es un grupo metilo.

Un compuesto más preferido como el compuesto de la presente invención de fórmula (I) es un compuesto o una sal del mismo, en donde

X es un grupo piperidinilo;  
Y es



Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metoxi, un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi o un grupo metilo o Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> o Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> forman opcionalmente, junto con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo, un anillo de benceno; W es -CH<sub>2</sub>-; n es 0; R<sub>1</sub> es un grupo amino; y cada uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es un grupo metilo.

Los ejemplos específicos del compuesto de la presente invención pueden incluir, pero sin limitación, compuestos de ejemplo 1 a 79 producidos en los Ejemplos mencionados más adelante.

Entre ellos, los ejemplos preferidos del compuesto de la presente invención pueden incluir los siguientes:

- (1) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-bromo-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- (2) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-5-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- (3) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- (4) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- (5) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)naftalen-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- (6) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- (7) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- (8) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(3-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- (9) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- (10) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- (11) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(3-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- (12) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- (13) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2,3-dimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- (14) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- (15) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-(difluorometoxi)-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- (16) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-(fluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,
- (17) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-bromo-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,

(18) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,

(19) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida, y

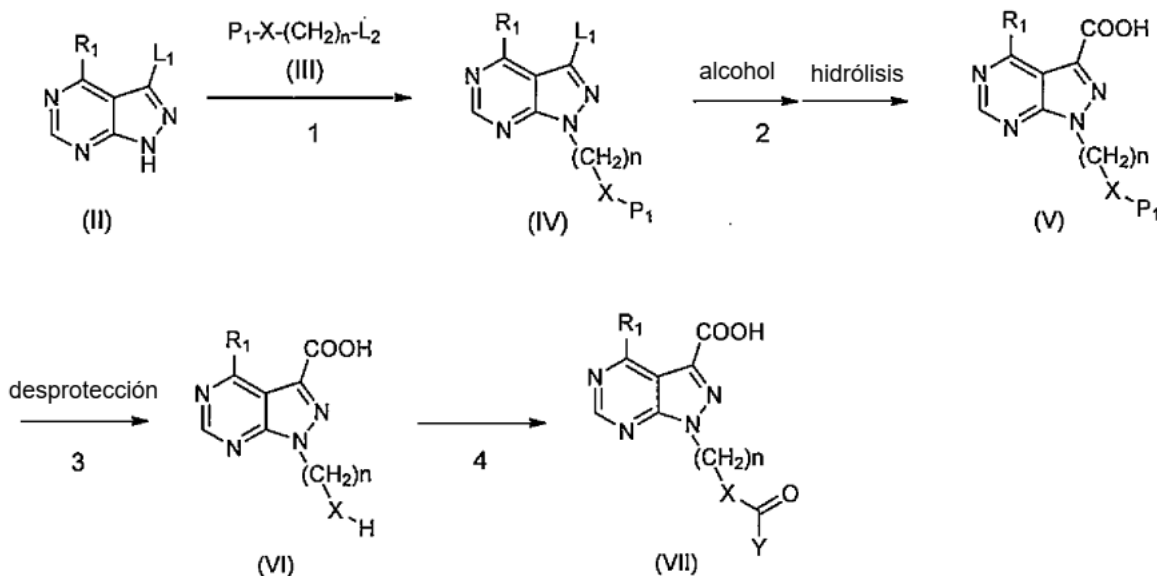
5 (20) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2,5-dicloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida.

A continuación, se describirá el método para producir el compuesto según la presente invención.

10 El compuesto (I) de la presente invención se puede producir mediante, por ejemplo, un método de producción dado a continuación o el método mostrado en los Ejemplos. Sin embargo, el método para producir el compuesto (I) de la presente invención no se limita a estos ejemplos de reacción.

(Método de producción 1)

15



en donde L<sub>1</sub> y L<sub>2</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un grupo saliente; P<sub>1</sub> representa un grupo protector para el grupo amino contenido en X; y X, Y y n son como se definen anteriormente.

20

(1ª etapa)

Este etapa es una etapa para producir un compuesto de fórmula (IV) usando compuestos de fórmula (II) y la fórmula (III).

25

En la fórmula (II), el grupo saliente representado por L<sub>1</sub> es preferentemente un átomo de bromo o un átomo de yodo. Este compuesto es un producto disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con un método conocido en la técnica.

30 En la fórmula (III), los ejemplos del grupo saliente de L<sub>2</sub> incluyen un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. Este compuesto es un producto disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con un método conocido en la técnica.

35 El compuesto de fórmula (III) puede usarse de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 5 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (II).

Cuando el compuesto de fórmula (III) se usa como reactivo de alquilación, esta etapa puede llevarse a cabo en presencia de una base.

40 Los ejemplos de la base incluyen: bases inorgánicas, tales como bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido de cesio, hidruro sódico e hidruro potásico; y aminas orgánicas, tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, lutidina y colidina. Se prefiere el carbonato potásico.

45 La cantidad de la base usada puede ser de 1 a 100 mol, preferentemente de 2 a 10 mol, con respecto a 1 mol del

compuesto de fórmula (II).

Los ejemplos del disolvente incluyen: disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y N-metilpirrolidin-2-ona; éteres, tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; y nitrilos, tales como acetonitrilo. Estos disolventes pueden usarse solos o como una mezcla. Se prefiere la N,N-dimetilacetamida.

El tiempo de reacción es preferentemente de 0,1 a 100 horas, más preferentemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a la temperatura de ebullición del disolvente, más preferentemente de 0 a 100 °C.

El compuesto de fórmula (IV) obtenido de este modo puede aislarse y purificarse mediante un enfoque de separación y purificación conocido en la técnica mencionado más adelante o puede someterse a una etapa posterior sin aislarse y purificarse.

(2ª etapa)

Esta etapa es una etapa para producir un compuesto de fórmula (V) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con, por ejemplo, un metal de transición y, si es necesario, una base, en un disolvente que no tiene reacción secundaria en presencia de un alcohol en una atmósfera de monóxido de carbono.

En esta etapa, la presión del monóxido de carbono es normalmente de 1 atm a 10 atm, preferentemente de 1 atm a 5 atm.

La cantidad del compuesto de alcohol usado puede ser de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 5 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (IV). Los ejemplos del compuesto de alcohol incluyen metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, dietilaminoetanol, isobutanol, 4-(2-hidroxiethyl)morfolina, 3-morfolinopropanol y dietilaminopropanol.

El metal de transición que se puede usar en esta etapa es, por ejemplo, un catalizador de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), un complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano). Si es necesario, se añade un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina, xantfos, tri-*terc*-butilfosfina).

La cantidad de metal de transición usada difiere según el tipo de catalizador y generalmente es de 0,0001 a 1 mol, preferentemente de 0,001 a 0,5 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (IV). La cantidad del ligando usado es usualmente de 0,0001 a 4 mol, preferentemente de 0,01 a 2 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (IV).

Para la reacción, si es necesario, puede añadirse una base. Los ejemplos de la base incluyen: bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, *terc*-butirato potásico, *terc*-butirato sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica, hexametildisilazida potásica y butillitio; y bases inorgánicas, tales como bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico e hidruro sódico.

La cantidad de la base usada es normalmente de 0,1 a 50 mol, preferentemente de 1 a 20 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (IV).

El disolvente de reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente no interfiera con la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol), disolventes polares apróticos (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida), agua y mezclas de los mismos.

El tiempo de reacción es preferentemente de 0,1 a 100 horas, más preferentemente de 0,5 a 24 horas.

La temperatura de reacción es de 0 °C a la temperatura de ebullición del disolvente, preferentemente de 0 a 150 °C.

Después de esta reacción, se formó una mezcla de éster correspondiente al compuesto de ácido carboxílico (V) y el alcohol usado. Por lo tanto, esta mezcla de éster se convierte en un compuesto de fórmula (V) mediante reacción de hidrólisis.

La reacción de hidrólisis se lleva a cabo usando una base. Los ejemplos de la base incluyen: bases orgánicas, tales como dietilamina, diisopropilamina, *terc*-butirato potásico, *terc*-butirato sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica, hexametildisilazida potásica y butillitio; y bases inorgánicas, tales como bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio e hidróxido sódico.

5 El disolvente de reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente no interfiera con la reacción de hidrólisis. Los ejemplos de los mismos incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano), alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol), disolventes polares apróticos (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida), agua y mezclas de los mismos.

El tiempo de reacción de hidrólisis es preferentemente de 0,1 a 100 horas, más preferentemente de 0,5 a 24 horas.

10 La temperatura de reacción de hidrólisis es de 0 °C a la temperatura de ebullición del disolvente, preferentemente de 0 a 150 °C.

15 El compuesto de fórmula (V) obtenido de este modo puede aislarse y purificarse mediante un enfoque de separación y purificación conocido en la técnica mencionado más adelante o puede someterse a una etapa posterior sin aislarse y purificarse.

(3ª etapa)

20 Esta etapa es una etapa para producir un compuesto de fórmula (VI) al desproteger el grupo amino protegido en el compuesto de fórmula (V).

25 El método de desprotección puede llevarse a cabo mediante un método ordinario conocido en la técnica, por ejemplo, un método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., 1981) o un método equivalente al mismo. Los ejemplos del grupo protector incluyen *tert*-butiloxicarbonilo.

30 Cuando un grupo *tert*-butiloxicarbonilo se usa como el grupo protector, la desprotección se realiza preferentemente en condiciones ácidas. Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico y ácido tosílico. Como alternativa, la desprotección usando el ácido de Lewis también se prefiere. Los ejemplos de los mismos incluyen yoduro de trimetilsililo y un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico.

La cantidad del ácido usado es preferentemente de 1 a 100 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (V).

35 El disolvente de reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente no interfiera con la reacción. Los ejemplos del disolvente usado incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol), hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahidrofurano), disolventes polares apróticos (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida) y mezclas de los mismos.

40 El tiempo de reacción es preferentemente de 0,1 a 100 horas, más preferentemente de 0,5 a 24 horas.

La temperatura de reacción es de 0 a 120 °C, preferentemente de 0 a 90 °C.

45 El compuesto de fórmula (VI) obtenido de este modo puede aislarse y purificarse mediante un enfoque de separación y purificación conocido en la técnica mencionado más adelante o puede someterse a una etapa posterior sin aislarse y purificarse.

(4ª etapa)

50 Esta etapa es una etapa para producir un compuesto de fórmula (VII) a través de la reacción de condensación del compuesto de fórmula (VI) con un ácido carboxílico representado por Y-COOH o un haluro de ácido representado por Y-C(=O)-L(L representa un átomo de cloro o un átomo de bromo).

55 Cuando el ácido carboxílico representado por Y-COOH se usa como reactivo, la reacción se lleva a cabo usando de 0,5 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol, del ácido carboxílico con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (VI) en presencia de un agente de condensación apropiado.

60 Este ácido carboxílico es un producto disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con un método conocido en la técnica.

65 El disolvente de reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente no interfiera con la reacción. Los ejemplos preferidos de los mismos incluyen: alcoholes, tales como isopropanol y alcohol *tert*-butílico; hidrocarburos, tales como tolueno y benceno; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno y cloroformo; éteres, tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; disolventes polares apróticos, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona y dimetilsulfóxido; y disolventes mixtos de los mismos.

## ES 2 799 520 T3

La temperatura de reacción normalmente es de -78 a 200 °C, preferentemente de 0 a 50 °C.

El tiempo de reacción es normalmente de 5 minutos a 3 días, preferentemente de 5 minutos a 10 horas.

5 Los ejemplos del agente de condensación incluyen difenilfosforil azida, N,N'-d ciclohexilcarbodiimida, sal de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, una combinación de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilhexauronio.

10 Para la reacción, si es necesario, puede añadirse una base. Los ejemplos de la base incluyen: bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, *terc*-butirato potásico, *terc*-butirato sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica, hexametildisilazida potásica y butillitio; y bases inorgánicas, tales como bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico e hidruro sódico.

15 La cantidad de la base utilizada es preferiblemente de 1 a 100 mol, más preferentemente de 1 a 10 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (VI).

20 Cuando se usa el haluro de ácido representado por Y-C(=O)-L (L representa un átomo de cloro o un átomo de bromo) como reactivo de amidación, la reacción se lleva a cabo usando de 0,5 a 5 mol, preferentemente de 0,9 a 1,1 mol, del haluro de ácido con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (VI).

25 Este haluro de ácido es un producto disponible comercialmente o puede producirse de acuerdo con un método conocido en la técnica.

30 El disolvente de reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente no interfiera con la reacción. Los ejemplos preferidos de los mismos incluyen: agua; hidrocarburos, tales como tolueno y benceno; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno y cloroformo; éteres, tales como tetrahydrofurano y 1,4-dioxano; nitrilos, tales como acetonitrilo; disolventes polares apróticos, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metilpirrolidinona; y disolventes mixtos de los mismos.

La temperatura de reacción normalmente es de -78 a 200 °C, preferentemente de -20 a 50 °C.

35 El tiempo de reacción es normalmente de 5 minutos a 3 días, preferentemente de 5 minutos a 10 horas.

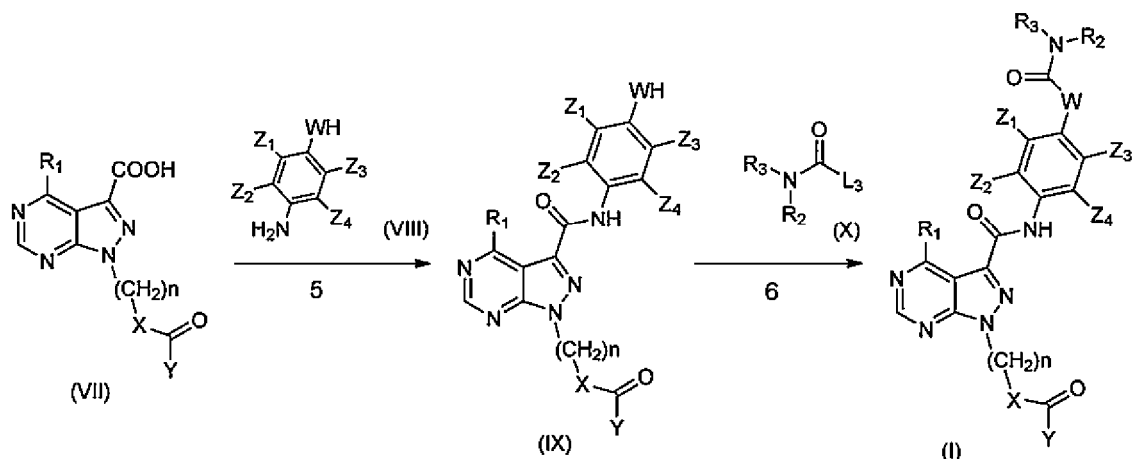
40 Para la reacción, si es necesario, puede añadirse una base. Los ejemplos de la base incluyen: bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, *terc*-butirato potásico, *terc*-butirato sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica, hexametildisilazida potásica y butillitio; y bases inorgánicas, tales como bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico e hidruro sódico.

45 La cantidad de la base utilizada es preferiblemente de 1 a 100 mol, más preferentemente de 1 a 10 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (VI).

El compuesto de fórmula (VII) obtenido de este modo puede aislarse y purificarse mediante un enfoque de separación y purificación conocido en la técnica mencionado más adelante.

(Método de producción 2)

50



en donde L<sub>3</sub> representa un grupo saliente; y X, Y, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub>, W, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como se han definido anteriormente.

5

(5ª etapa)

Esta etapa es una etapa de producir un compuesto de fórmula (IX) a través de la reacción de condensación de un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII).

10

La reacción se lleva a cabo utilizando de 0,5 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol, del compuesto de fórmula (VIII) con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (VII) en presencia de un agente de condensación apropiado como reactivo. Este compuesto de anilina es un producto disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con un método conocido en la técnica.

15

El disolvente de reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente no interfiera con la reacción. Los ejemplos preferidos de los mismos, incluyen isopropanol, alcohol *tert*-butílico, tolueno, benceno, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido y disolventes mezclas de los mismos.

20

La temperatura de reacción normalmente es de -78 a 200 °C, preferentemente de 0 a 50 °C.

El tiempo de reacción es normalmente de 5 minutos a 3 días, preferentemente de 5 minutos a 10 horas.

25

Los ejemplos del agente de condensación incluyen difenilfosforil azida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, sal de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, una combinación de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilhexauronio.

30

Para la reacción, si es necesario, puede añadirse una base. Los ejemplos de la base incluyen: bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, *tert*-butirato potásico, *tert*-butirato sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica, hexametildisilazida potásica y butillitio; y bases inorgánicas, tales como bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico e hidruro sódico.

35

La cantidad de la base usada es de 1 a 100 mol, preferentemente de 1 a 10 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (VII).

40

El compuesto de fórmula (IX) obtenido de este modo puede aislarse y purificarse mediante un enfoque de separación y purificación conocido en la técnica mencionado más adelante o puede someterse a una etapa posterior sin aislarse y purificarse.

(6ª etapa)

45

Esta etapa es una etapa para producir el compuesto de la presente invención de fórmula (I) a partir del compuesto de fórmula (IX) y un compuesto de fórmula (X).

50

En la fórmula (X), el grupo saliente representado por L<sub>3</sub> es preferentemente cloro, bromo, yodo, éster del ácido metanosulfónico o éster del ácido p-toluenosulfónico. El compuesto de fórmula (X) es un producto disponible

comercialmente o puede producirse de acuerdo con un método conocido en la técnica.

El compuesto de fórmula (X) puede usarse de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 5 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (IX).

5 Para la reacción, si es necesario, puede añadirse una base. Los ejemplos de la base incluyen: bases inorgánicas, tales como bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido de cesio, hidruro sódico e hidruro potásico; y aminas orgánicas, tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, lutidina y colidina.

10 La cantidad de la base usada puede ser de 1 a 100 mol, preferentemente de 2 a 10 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (IX).

15 Los ejemplos del disolvente el cual puede usarse, incluyen N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N-metilpirrolidin-2-ona, acetonitrilo y disolventes mezclas de los mismos.

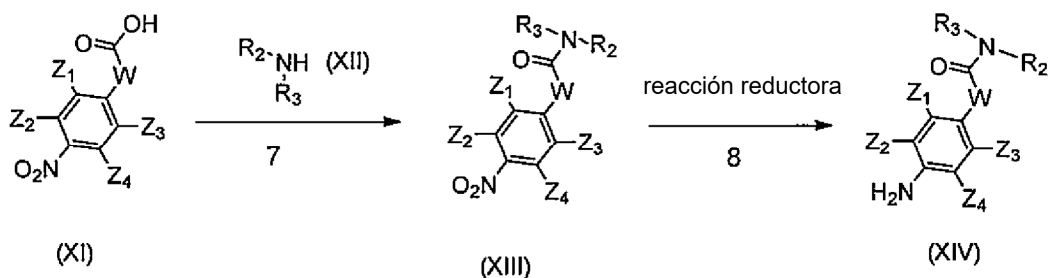
El tiempo de reacción es preferentemente de 0,1 a 100 horas, más preferentemente de 0,5 a 24 horas.

20 La temperatura de reacción es de 0 °C a la temperatura de ebullición del disolvente, preferentemente de 0 a 100 °C.

El compuesto de fórmula (I) obtenido de este modo puede aislarse y purificarse mediante un enfoque de separación y purificación conocido en la técnica mencionado más adelante.

25 También, el compuesto (I) de la presente invención puede producirse mediante, por ejemplo, el siguiente método de producción:

(Método de producción 3)



30 en donde  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$ ,  $W$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son como se han definido anteriormente.

(7ª etapa)

35 Esta etapa es una etapa de producir un compuesto de fórmula (XIII) a través de la reacción de condensación de un compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (XII).

40 La reacción se lleva a cabo utilizando de 0,5 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol, del compuesto de fórmula (XII) con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (XI) en presencia de un agente de condensación apropiado como reactivo. Esta amina (XII) es un producto disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con un método conocido en la técnica.

45 El disolvente de reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente no interfiera con la reacción. Los ejemplos preferidos de los mismos, incluyen isopropanol, alcohol *tert*-butílico, tolueno, benceno, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido y disolventes mezclas de los mismos.

50 La temperatura de reacción normalmente es de -78 a 200 °C, preferentemente de 0 a 50 °C.

El tiempo de reacción es normalmente de 5 minutos a 3 días, preferentemente de 5 minutos a 10 horas.

55 Los ejemplos del agente de condensación incluyen difenilfosforil azida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, sal de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, una combinación de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-



N,N,N',N'-tetrametilhexauronio.

Para la reacción, si es necesario, puede añadirse una base. Los ejemplos de la base incluyen: bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, *terc*-butirato potásico, *terc*-butirato sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica, hexametildisilazida potásica y butillitio; y bases inorgánicas, tales como bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico e hidruro sódico.

La cantidad de la base usada es de 1 a 100 mol, preferentemente de 1 a 10 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (XI).

El compuesto de fórmula (XIII) obtenido de este modo puede aislarse y purificarse mediante un enfoque de separación y purificación conocido en la técnica mencionado más adelante o puede someterse a una etapa posterior sin aislarse y purificarse.

(8ª etapa)

Esta etapa es una etapa para producir un compuesto de fórmula (XIV) a través de la reacción de reducción del compuesto de fórmula (XIII) usando un catalizador metálico.

El catalizador metálico para usar en esta etapa es un reactivo de hierro, un reactivo de paladio, un reactivo de níquel o similares. Se puede usar gas hidrógeno, ácido fórmico o similares como agente reductor.

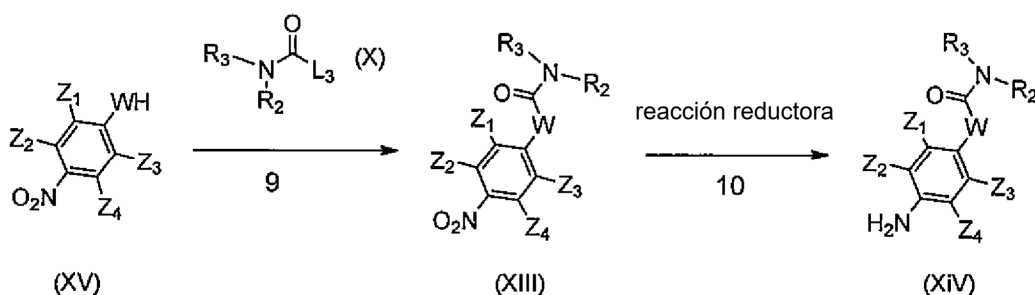
El disolvente de reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente no interfiera con la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol), éteres (por ejemplo, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano), disolventes polares apróticos (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidina, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida), agua y mezclas de los mismos.

El tiempo de reacción es preferentemente de 0,1 a 100 horas, más preferentemente de 0,5 a 24 horas.

La temperatura de reacción es de 0 °C a la temperatura de ebullición del disolvente, preferentemente de 0 a 150 °C.

El compuesto de fórmula (XIV) obtenido de este modo puede aislarse y purificarse mediante un enfoque de separación y purificación conocido en la técnica mencionado más adelante.

(Método de producción 4)



en donde L<sub>3</sub> representa un grupo saliente; y Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub>, W, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como se han definido anteriormente.

(9ª etapa)

Esta etapa es una etapa de producir un compuesto de fórmula (XIII) a partir de un compuesto de fórmula (XV) y un compuesto de fórmula (X).

El compuesto de fórmula (X) puede usarse de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 5 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (XV).

Los ejemplos del reactivo para su uso en la reacción incluyen cloruro de dialquilcarbamoilo, S-metil dialquilcarbamoil éster y cloruro de diclorometilén dialquiliminio. Estos reactivos son productos disponibles comercialmente o se pueden producir de acuerdo con un método conocido en la técnica.

El reactivo puede usarse de 1 a 100 mol, preferentemente de 2 a 10 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (XV).

Para la reacción, si es necesario, puede añadirse una base. Los ejemplos de la base incluyen: bases inorgánicas, tales como bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido de cesio, hidruro sódico e hidruro potásico; y aminas orgánicas, tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, lutidina y colidina.

La cantidad de la base usada puede ser de 1 a 100 mol, preferentemente de 2 a 10 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (XV).

Los ejemplos del disolvente de reacción el cual puede usarse, incluyen N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N-metilpirrolidin-2-ona, acetonitrilo y disolventes mezclas de los mismos.

El tiempo de reacción es preferentemente de 0,1 a 100 horas, más preferentemente de 0,5 a 24 horas.

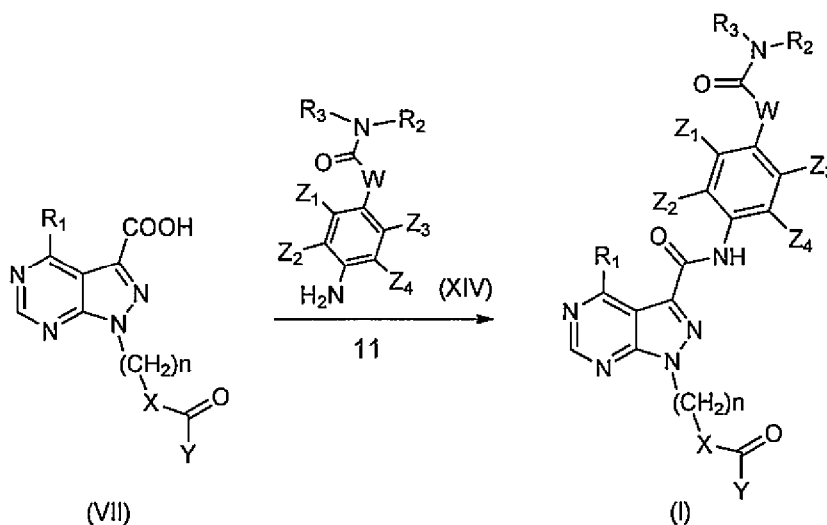
La temperatura de reacción es de 0 °C a la temperatura de ebullición del disolvente, preferentemente de 0 a 100 °C.

El compuesto de fórmula (XIII) obtenido de este modo puede aislarse y purificarse mediante un enfoque de separación y purificación conocido en la técnica mencionado más adelante o puede someterse a una etapa posterior sin aislarse y purificarse.

(10ª etapa)

Esta etapa es una etapa para producir un compuesto de fórmula (XIV) a través de la reacción de reducción a partir del compuesto de fórmula (XIII). Este compuesto se puede producir por el mismo método de producción que en el 8ª etapa descrita anteriormente.

(Método de producción 5)



en donde X, Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub>, W, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> son como se han definido anteriormente.

(11ª etapa)

Esta etapa es una etapa para producir el compuesto de la presente invención de fórmula (I) a través de la reacción de condensación de un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (XIV).

La reacción se lleva a cabo utilizando de 0,5 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol, del compuesto de fórmula (XIV) con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (VII) en presencia de un agente de condensación apropiado como reactivo.

El disolvente de reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente no interfiera con la reacción. Los ejemplos preferidos de los mismos, incluyen isopropanol, alcohol *tert*-butílico, tolueno, benceno, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido y disolventes mezclas de los mismos.

La temperatura de reacción normalmente es de -78 a 200 °C, preferentemente de 0 a 50 °C.

El tiempo de reacción es normalmente de 5 minutos a 3 días, preferentemente de 5 minutos a 10 horas.

5 Los ejemplos del agente de condensación incluyen difenilfosforil azida, N,N'-d ciclohexilcarbodiimida, sal de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, una combinación de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilhexauronio.

10 Para la reacción, si es necesario, puede añadirse una base. Los ejemplos de la base incluyen: bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, *terc*-butirato potásico, *terc*-butirato sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica, hexametildisilazida potásica y butillitio; y bases inorgánicas, tales como bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico e hidruro sódico.

15 La cantidad de la base usada es de 1 a 100 mol, preferentemente de 1 a 10 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (VII).

20 El compuesto obtenido de este modo de la presente invención de fórmula (I) puede aislarse y purificarse mediante un enfoque de separación y purificación conocido en la técnica mencionado más adelante.

25 En los métodos de producción 1 a 5 descritos anteriormente, cuando se trata de un grupo amino, un grupo imino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo carbonilo y un grupo amida, y un grupo funcional que tiene un protón activo como el indol, un se puede usar reactivo protegido en una etapa apropiada en cada método de producción, o se puede introducir un grupo protector del mismo en el grupo funcional mediante un método convencional y después se puede retirar eliminar el grupo protector.

30 El "grupo protector para el grupo amino o el grupo imino" no está particularmente limitado siempre que el grupo protector tenga la función. Los ejemplos de los mismos incluyen: grupos aralquilo tales como un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo 3,4-dimetoxibencilo, un grupo o-nitrobencilo, un grupo p-nitrobencilo, un grupo benzhidrilo, un grupo tritilo y un grupo cumilo; grupos alcanilo inferiores, tales como un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo pivaloilo, un grupo trifluoroacetilo y un grupo tricloroacetilo; un grupo benzoilo; grupos arilalcanoilo, tales como un grupo fenilacetilo y un grupo fenoxiacetilo; grupos alcoxycarbonilo inferiores, tales como un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propiloxycarbonilo y un grupo *terc*-butoxycarbonilo; grupos aralquilocarbonilo, tales como un grupo p-nitrobencilocarbonilo y un grupo feniloxycarbonilo; grupos alquilsililo inferiores, tales como un grupo trimetilsililo y un grupo *terc*-butildimetilsililo; un grupo tetrahidropiranoilo; un grupo trimetilsililetoximetilo; grupos alquilsulfonilo inferiores, tales como un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo y un grupo *terc*-butilsulfonilo; grupos alquilsulfino inferiores, tales como un *terc*-butilsulfino; grupos arilsulfonilo, tales como un grupo bencenosulfonilo y un grupo toluensulfonilo; y grupos imida, tales como un grupo ftalimida. Particularmente, se prefiere un grupo trifluoroacetilo, un grupo acetilo, un grupo *terc*-butoxycarbonilo, un grupo bencilocarbonilo, un grupo trimetilsililetoximetilo o un grupo cumilo.

45 El "grupo protector para el grupo hidroxilo" no está particularmente limitado siempre que el grupo protector tenga la función. Los ejemplos de los mismos incluyen: grupos alquilo inferiores, tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo y un grupo *terc*-butilo; grupos alquilsililo inferiores, tales como un grupo trimetilsililo y un grupo *terc*-butildimetilsililo; grupos alcoximetilo inferiores, tales como un grupo metoximetilo y un grupo 2-metoxietoximetilo; un grupo tetrahidropiranoilo; un grupo trimetilsililetoximetilo; grupos aralquilo tales como un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo 2,3-dimetoxibencilo, un grupo o-nitrobencilo, un grupo p-nitrobencilo y un grupo tritilo; y grupos acilo, tales como un grupo formilo, un grupo acetilo y un grupo trifluoroacetilo. Particularmente, se prefiere un grupo metilo, un grupo metoximetilo, un grupo tetrahidropiranoilo, un grupo trimetilsililetoximetilo, un grupo *terc*-butildimetilsililo o un grupo acetilo.

55 El "grupo protector para el grupo carboxilo" no está particularmente limitado siempre que el grupo protector tenga la función. Los ejemplos de los mismos incluyen: grupos alquilo inferiores, tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo y un grupo *terc*-butilo; grupos halo-alquilo inferiores, tales como un grupo 2,2,2-tricloroetilo; grupos alqueno inferiores, tales como un grupo alilo; un grupo trimetilsililetoximetilo; y grupos aralquilo, tales como un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo p-nitrobencilo, un grupo benzhidrilo y un grupo tritilo. Particularmente, se prefiere un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo alilo, un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo o un grupo trimetilsililetoximetilo.

60 El "grupo protector para el grupo carbonilo" no está particularmente limitado siempre que el grupo protector tenga la función. Los ejemplos de los mismos incluyen cetales y acetales, tales como etilen cetal, trimetilen cetal, dimetil cetal, etilen acetal, trimetileno acetal y dimetil acetal.

65 El "grupo protector para el grupo amida o el grupo funcional que tiene protón activo, tal como el indol" no está

particularmente limitado siempre que el grupo protector tenga la función. Los ejemplos de los mismos incluyen: grupos alquilo inferiores, tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo y un grupo *terc*-butilo; grupos alquilsililo inferiores, tales como un grupo trimetilsililo y un grupo *terc*-butildimetilsililo; grupos alcoximetilo inferiores, tales como un grupo metoximetilo y un grupo 2-metoxietoximetilo; un grupo tetrahidropirani-  
 5 un grupo trimetilsililetoximetilo; grupos aralquilo tales como un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo 2,3-dimetoxibencilo, un grupo o-nitrobencilo, un grupo p-nitrobencilo y un grupo tritilo; y grupos acilo, tales como un grupo formilo, un grupo acetilo y un grupo trifluoroacetilo. Particularmente, se prefiere un grupo metilo, un grupo metoximetilo, un grupo tetrahidropirani-  
 10 acetilo.

El método para retirar el grupo protector difiere según el tipo de grupo protector, la estabilidad del compuesto de interés, etc., y se realiza de acuerdo con, por ejemplo, un método descrito en la bibliografía (véase Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, T. W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., 1999) o un método equivalente al mismo, por ejemplo, solvolisis usando un ácido o una base, es decir, un método de permitir, por ejemplo, 0,01 mol a un gran  
 15 exceso de un ácido, preferentemente ácido trifluoroacético, ácido fórmico o ácido clorhídrico, o una cantidad equimolar a un gran exceso de una base, preferentemente hidróxido potásico o hidróxido cálcico, para actuar sobre el mismo; reducción química usando un complejo de haluro metálico o similar; o reducción catalítica usando un catalizador de paladio-carbono, un catalizador de níquel Raney o similares.

El compuesto de fórmula (I) de la presente invención y los intermedios del mismo pueden aislarse y purificarse fácilmente mediante un enfoque de separación y purificación conocido en la técnica. Los ejemplos de tal enfoque pueden incluir concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, recristalización, reprecipitación, cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento en fase inversa, cromatografía en columna y cromatografía preparativa de capa fina.  
 20

Cuando el compuesto de la presente invención tiene isómeros ópticos, estereoisómeros, tautómeros o isómeros rotacionales, cualquiera de estos isómeros y sus mezclas también se incluyen en el compuesto de la presente invención. Un racemato del compuesto de la presente invención o formas ópticamente activas resueltas a partir del racemato también se incluyen en el compuesto de la presente invención. Cada uno de estos isómeros se puede  
 25 obtener como un compuesto único mediante un enfoque de síntesis y un enfoque de separación (concentración, extracción con disolvente, cromatografía en columna, recristalización, etc.) conocidos per se en la técnica.

El compuesto de la presente invención también incluye tautómeros.

El compuesto de la presente invención o una sal del mismo puede ser cristalino. También se incluye una forma de cristal único o una mezcla polimórfica en el compuesto de la presente invención o la sal del mismo. Los cristales se pueden producir por cristalización usando un método de cristalización conocido per se en la técnica. El compuesto de la presente invención o la sal del mismo puede ser un solvato (por ejemplo, un hidrato) o puede ser un no solvato. Ambos también están incluidos en el compuesto de la presente invención o la sal del mismo. Un compuesto  
 30 marcado con un isótopo (por ejemplo, <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>35</sup>S, <sup>125</sup>I) o similares también se incluyen en el compuesto de la presente invención o la sal del mismo.

La presente invención también abarca un profármaco del compuesto de la presente invención o la sal del mismo. El profármaco se refiere a un compuesto que se convierte en el compuesto de la presente invención o la sal del mismo mediante reacción con una enzima, jugo gástrico o similar en condiciones fisiológicas *in vivo*, es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto de la presente invención o la sal del mismo mediante oxidación enzimática, reducción, hidrólisis, etc., o un compuesto que se convierte en el compuesto de la presente invención o la sal del mismo mediante hidrólisis, etc., con jugo gástrico o similar. Como alternativa, el profármaco del compuesto de la presente invención o la sal del mismo puede convertirse en el compuesto de la presente invención o la sal del mismo en condiciones fisiológicas como se describe en Hirokawa-Shoten Ltd. (1990) "Iyakuhiin no Kaihatsu (Development of drugs in English)", Vol. 7, Molecular Design, pág. 163-198.  
 45

La sal del compuesto de la presente invención no está particularmente limitada siempre que la sal sea farmacéuticamente aceptable. La sal del compuesto de la presente invención significa una sal usada rutinariamente en el campo químico orgánico. Los ejemplos de los mismos pueden incluir sales que incluyen: cuando el compuesto tiene un grupo carboxilo, una sal de adición de base del grupo carboxilo; y cuando el compuesto tiene un grupo amino o un grupo heterocíclico básico, una sal de adición de ácido del grupo amino o el grupo heterocíclico básico.  
 50

Los ejemplos de la sal de adición de base incluyen: sales de metal alcalino, tales como sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio y sal de magnesio; sales de amonio; y sales de aminas orgánicas, tales como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de dicitlohexilamina, sal de etanolamina, sal de dietanolamina, sal de trietanolamina, sal de procaína y sal de N,N'-dibenciletilendiamina.  
 55

Los ejemplos de la sal de adición de ácido incluyen: sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato y perclorato; sales de ácidos orgánicos tales como acetato, formiato, maleato, fumarato, tartrato, citrato, ascorbato y trifluoroacetato; y sulfonatos, tales como metanosulfonato, isetionato, bencenosulfonato y p-  
 60

toluenosulfonato.

El compuesto de la presente invención o la sal del mismo tiene una excelente actividad inhibidora de HER2. El compuesto de la presente invención o la sal del mismo también tiene una excelente selectividad para HER2. Por tanto, el compuesto de la presente invención o la sal del mismo es útil como agente antitumoral y también tiene la ventaja de que hay menos efectos adversos atribuibles a la inhibición de otras quinasas.

En la presente memoria descriptiva, el término "HER2" incluye HER2 de mamífero humano o no humano y es preferentemente HER2 humano. El término "HER2" también incluye isoformas.

El compuesto de la presente invención o la sal del mismo es útil como medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad que implica HER2, debido a su excelente actividad inhibidora de HER2.

Los ejemplos de la "enfermedad que implica HER2" incluyen enfermedades en las cuales la delección funcional, supresión y/o inhibición de HER2 conduce a una reducción en la incidencia, remisión de síntomas, alivio y/o cura completa. Los ejemplos de dicha enfermedad incluyen, entre otros, tumor maligno. La enfermedad es preferentemente tumor maligno que tiene sobreexpresión de HER2, amplificación del gen HER2 o mutación HER2. Los ejemplos del "tumor maligno" dirigido incluyen, pero sin limitarse particularmente a, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar o conducto biliar, cáncer biliar, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de cuello del útero, cáncer de cuerpo uterino, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, tumor testicular, sarcoma de hueso o tejido blando, cáncer de sangre, mieloma múltiple, cáncer de piel, tumor cerebral y mesotelioma. El tumor maligno es preferentemente cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de esófago, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, cáncer de vesícula biliar o conducto biliar, cáncer biliar, cáncer de vejiga o cáncer de colon, más preferentemente cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de esófago, cáncer biliar, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón o cáncer de esófago, incluso más preferentemente cáncer de mama o cáncer de estómago.

Para el uso del compuesto de la presente invención o la sal del mismo como medicamento, se pueden adoptar diversas formas de dosificación, si es necesario, que contienen portadores farmacéuticos de acuerdo con los propósitos profilácticos o terapéuticos. La forma puede ser, por ejemplo, cualquiera de los agentes orales, inyecciones, supositorios, ungüentos y parches. Estas formas de dosificación se pueden producir mediante un método de formulación de rutina conocido por los expertos en la materia.

Varias sustancias transportadoras orgánicas o inorgánicas usadas habitualmente como materiales farmacéuticos se utilizan como transportadores farmacéuticos. Una preparación sólida se complementa con un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un agente de recubrimiento, o similar, y una preparación líquida se complementa con un disolvente, un solubilizante, un agente de suspensión, un agente de tonicidad, un ajustador de pH o un tampón, un agente calmante o similar. Si es necesario, también se pueden usar aditivos farmacéuticos como un antiséptico, un antioxidante, un colorante, un corrector y un estabilizador.

Los ejemplos del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, celulosa cristalina y silicato de calcio.

Los ejemplos del aglutinante incluyen hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, jarabe de maltosa en polvo e hipromelosa.

Los ejemplos del disgregante incluyen almidón glicolato sódico, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y almidón parcialmente pregelatinizado.

Los ejemplos del lubricante incluyen talco, estearato de magnesio, éster de ácido graso de sacarosa, ácido esteárico y estearil fumarato sódico.

Los ejemplos del agente de recubrimiento incluyen etilcelulosa, copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS, hipromelosa y sacarosa.

Los ejemplos del disolvente incluyen agua, propilenglicol y solución salina.

Los ejemplos del solubilizador incluyen polietilenglicol, etanol,  $\alpha$ -ciclodextrina, macrogol 400 y polisorbato 80.

Los ejemplos del agente de suspensión incluyen carragenano, celulosa cristalina-carmelosa sódica y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno.

Los ejemplos del agente de tonicidad incluyen cloruro sódico, glicerina y cloruro potásico.

Los ejemplos del ajustador de pH o el tampón incluyen citrato sódico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido fosfórico y dihidrogenofosfato de sodio.

Los ejemplos del agente calmante incluyen clorhidrato de procaína y lidocaína.

Los ejemplos del antiséptico incluyen p-hidroxibenzoato de etilo, cresol y cloruro de benzalconio.

5

Los ejemplos del antioxidante incluyen sulfito de sodio, ácido ascórbico y vitamina E natural.

Los ejemplos del colorante incluyen óxido de titanio, sesquióxido de hierro, Azul Comestible n.º 1 y clorofila de cobre.

10

Los ejemplos del corrector incluyen aspartamo, sacarina, sucralosa, 1-mentol y aroma de menta.

Los ejemplos del estabilizante incluyen piro-sulfito sódico, edetato sódico, ácido eritórbito, óxido de magnesio y dibutilhidroxitolueno.

15

Se puede preparar una preparación oral sólida añadiendo un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un colorante, un corrector, o similar al compuesto de la presente invención y después, produciendo comprimidos, comprimidos recubiertos, gránulos, polvos, cápsulas o similar por un método de rutina.

20

Se puede preparar una inyección añadiendo un ajustador de pH, un tampón, un estabilizante, un agente de tonicidad, un anestésico local, o similar al compuesto de la presente invención y que produce inyecciones subcutáneas, intramusculares e intravenosas mediante un método de rutina.

25

La cantidad del compuesto de la presente invención que va a estar contenida en cada forma de unidad de dosificación descrita anteriormente varía según los síntomas de un paciente que recibe esto o por la forma de dosificación, etc., y generalmente es deseable de 0,05 a 1000 mg para agentes orales, de 0,01 a 500 mg para inyecciones, o de 1 a 1000 mg para supositorios, por forma de unidad de dosificación.

30

La dosis diaria del medicamento que tiene la forma de dosificación difiere según los síntomas, peso corporal, edad, sexo, etc., del paciente y no puede generalizarse. La dosis diaria puede ser generalmente de 0,05 a 5000 mg, preferentemente de 0,1 a 1000 mg, del compuesto de la presente invención en un adulto (peso corporal: 50 kg), y esta dosis se administra preferentemente una vez al día o en aproximadamente dos o tres porciones divididas por día.

### [Ejemplos]

35

En los sucesivos en el presente documento, la presente invención se describirá más específicamente con referencia a los Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no pretende limitarse a estos ejemplos de ninguna manera.

40

Se usaron varios tipos de reactivos en los ejemplos que estaban disponibles comercialmente a menos que se especifique lo contrario. Purif-Pack (R) SI fabricado por Moritex Corp., KP-Sil (R) Silica Precked Column fabricada por Biotage Japan Ltd., o HP-Sil (R) Silica Precked Column fabricada por Biotage Japan Ltd. se usó en cromatografía en columna sobre gel de sílice.

45

Purif-Pack (R) NH fabricado por Moritex Corp. o KP-NH (R) Columna preempaquetada fabricada por Biotage Japan Ltd. se usó en la cromatografía en columna de gel de sílice básica.

Kieselgel (TM) 60F254, art. 5744 fabricado por Merck KGaA o NH2 Silica Gel 60F254 Placa fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd. se usó en cromatografía preparativa de capa fina.

50

Los espectros de RMN se midieron usando AL400 (400 MHz; JEOL Ltd.), espectrómetro Mercury 400 (400 MHz; Agilent Technologies, Inc.) o espectrómetro Inova 400 (400 MHz; Agilent Technologies, Inc.) equipado con sonda OMNMR (Protasis Corp.) y usando tetrametilsilano como patrón interno en el caso de contener tetrametilsilano en un disolvente deuterado y un disolvente de RMN como patrón interno en otros casos. Los valores  $\delta$  totales se indicaron por ppm.

55

La reacción de microondas se llevó a cabo usando la clase Discover S fabricada por CEM Corp.

Los espectros de CLEM se midieron usando ACQUITY SQD (tipo cuadrupolo) fabricado por Waters Corp. en las siguientes condiciones:

60

Columna: YMC-Triart C18 fabricada por YMC Co., Ltd., 2,0 x 50 mm, 1,9  $\mu$ m

Detección EM: IEN positiva

Detección UV: 254 y 210 nm

Caudal de la columna: 0,5 ml/min

65

Fase móvil: agua/acetoniitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)

Volumen de inyección: 1  $\mu$ l

Gradiente (tabla 1)		
Tiempo (min)	Agua	Acetonitrilo
0	95	5
0,1	95	5
2,1		5 95
3,0	STOP	

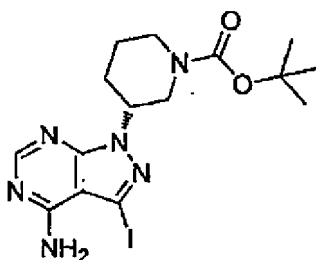
5 La purificación por HPLC preparativa de fase inversa se llevó a cabo usando un sistema preparatorio fabricado por Waters Corp. en las siguientes condiciones:

10 Columna: YMC-Actus Triart C18 fabricada por YMC Co., Ltd., 20 x 50 mm, 5 µm e YMC-Actus Triart C18 fabricada por YMC Co., Ltd., 20 x 10 mm, 5 µm conectada para uso en la detección UV: 254 nm  
 Detección EM: IEN positiva  
 Caudal de la columna: 25 ml/min  
 Fase móvil: agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)  
 Volumen de inyección: 0,1 a 0,5 ml

15 Los significados de las abreviaturas son los siguientes:

s: singlete  
 d: doblete  
 t: triplete  
 c: cuadruplete  
 20 dd: doble doblete  
 dt: doble triplete  
 td: triple doblete  
 tt: triple triplete  
 ddd: doble doble doblete  
 25 ddt: doble doble triplete  
 dtd: doble triple doblete  
 tdd: triple doble doblete  
 m: multiplete  
 a: ancho  
 30 s a: singlete ancho  
 DMSO-d<sub>6</sub>: dimetilsulfóxido deuterado  
 CDCl<sub>3</sub>: cloroformo deuterado  
 CD<sub>3</sub>OD: metanol deuterado  
 THF: tetrahidrofurano  
 35 DMF: N,N-dimetilformamida  
 DMA: N,N-dimetilacetamida  
 NMP: 1-metil-2-pirrolidinona  
 DME: etilenglicol dimetil éter  
 DMSO: dimetil sulfóxido  
 40 TFA: ácido trifluoroacético  
 WSC: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida  
 HATU: hexafluorofosfato de (dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metaniminio  
 DIPEA: diisopropiletilamina  
 Boc: grupo *terc*-butoxicarbonilo  
 45 dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

Ejemplo de referencia 1 Síntesis de 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo



50

(Etapa 1) Síntesis de 3-(metilsulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

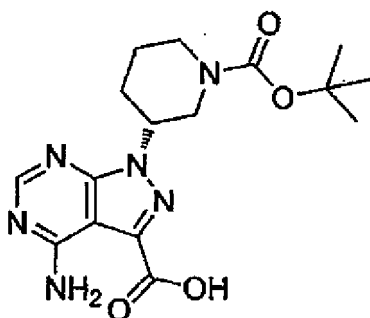
Se disolvió (S)-N-Boc-3-piperidinol (20 g) en tolueno (100 ml). A la solución, se le añadieron trietilamina (21 ml) y cloruro de metanosulfonilo (9,2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó en enfriamiento con hielo durante 1 hora, y después, se añadieron a la misma acetato de etilo y agua para separar una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener 26,8 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

(Etapa 2) Síntesis de 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

Se suspendieron 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (14,6 g) sintetizado por el método descrito en el folleto de la Publicación internacional n.º WO 2007/126841, 3-(metilsulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (25 g) obtenido en la (Etapa 1) y carbonato potásico (69 g) en DMA (150 ml) y la suspensión se calentó a 100 °C y se agitó durante 10 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió agua (300 ml) a la misma y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó para obtener 26,9 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 446,2

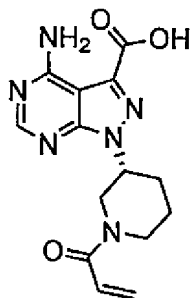
Ejemplo de referencia 2 Síntesis de ácido (R)-4-amino-1-(1-(*terc*-butiloxicarbonil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico



Se disolvieron 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (2 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 1, 2-dietilaminoetanol (3 ml) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (158 mg) en NMP (20 ml). Después del purgado del sistema con monóxido de carbono, la solución se calentó a 120 °C. La solución se agitó durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió a la misma, metanol (10 ml), después se añadió a la misma una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (6 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después de añadirse agua, la capa acuosa se lavó con acetato de etilo y se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó para obtener 1,26 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 363,1

Ejemplo de referencia 3 Síntesis de ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico

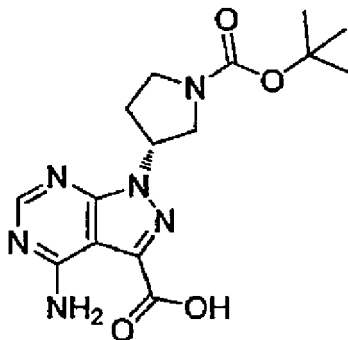


Al ácido (R)-4-amino-1-(1-(*terc*-butiloxicarbonil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 2, se le añadió ácido clorhídrico 4 N/1,4-dioxano (50 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después, el disolvente se retiró con un evaporador. Se añadieron cloroformo (140 ml) y trietilamina (25 ml) al residuo y la mezcla se enfrió en hielo, seguido de la adición de cloruro de acrilóilo (2,23 ml). La mezcla se agitó



durante 1,5 horas, y después, el disolvente se retiró con un evaporador. Al residuo, se le añadió ácido fórmico hasta ajustarse a pH 3,0 y la mezcla se agitó durante 2 horas. Después, el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener 8,93 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco-pardo.  
Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 317,3

5 Ejemplo de referencia 4 Síntesis de ácido (R)-4-amino-1-(1-(*tert*-butiloxycarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico



10 (Etapa 1) Síntesis de 3-(metilsulfonilo)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

Se disolvió (S)-(-)-N-Boc-3-pirrolidinol (935 mg) en cloroformo (15 ml). A la solución, se le añadieron trietilamina (1,04 ml) y cloruro de metanosulfonilo (467 µl) en enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y después, se añadieron a la misma acetato de etilo y agua para separar una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, una solución acuosa, saturada de cloruro de amonio y agua y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener 1,3 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 266,1

20 (Etapa 2) Síntesis de 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo

Se suspendieron 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (20,0 g) sintetizado por el método descrito en el folleto de la Publicación internacional n.º WO 2007/126841, 3-(metilsulfonilo)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (23 g) obtenido en la (Etapa 1) y carbonato potásico (32 g) en DMA (200 ml) y la suspensión se calentó a 85 °C y se agitó durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió agua (400 ml) a la misma y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó para obtener 23,5 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

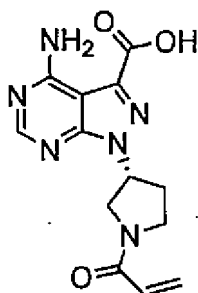
Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 431,0

30 (Etapa 3) Síntesis de ácido (R)-4-amino-1-(1-(*tert*-butiloxycarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico

Se disolvieron 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (2,0 g) obtenido en la (Etapa 2), 2-dietilaminoetanol (3,1 ml) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (163 mg) en NMP (20 ml). Después de que el sistema se purgara con monóxido de carbono, la solución se calentó a 120 °C. La solución se agitó durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió a la misma, metanol (10 ml), después se añadió a la misma una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (6 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después de añadirse agua, la capa acuosa se lavó con cloroformo y se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó para obtener 1,35 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 349,1

45 Ejemplo de referencia 5 Síntesis de ácido (R)-1-(1-(*acril*oilpirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico



- Al ácido (R)-4-amino-1-(1-(*terc*-butiloxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (1,0 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 4, se le añadió ácido clorhídrico 4 N/1,4-dioxano (5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después, el disolvente se retiró con un evaporador. Se añadieron cloroformo (28 ml) y trietilamina (1,5 ml) al residuo y la mezcla se enfrió en hielo, seguido de la adición de cloruro de acrilóilo (0,21 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 horas, y después, el disolvente se retiró con un evaporador. Al residuo, se le añadió ácido fórmico hasta ajustarse a pH 3,0 y la mezcla se agitó durante 2 horas. Después, el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener 0,859 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco-pardo.
- 10 Valor de propiedad física: m/z [M+H]<sup>+</sup> 303,3

Ejemplo 1 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-bromo-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

- 15 (Etapa 1) Síntesis de ácido 2-(2-bromo-5-metil-4-nitrofenil)acético

De acuerdo con el método descrito en el folleto de la Publicación internacional n.º WO 2012/058134, se añadió NMP (10 ml) a malonato de dietilo (2,4 g). Después, la solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió a la misma, hidruro sódico (960 mg). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, y después, se añadió a la misma, 1-bromo-2-fluoro-4-metil-5-nitrobenceno (2,34 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después, se añadieron a la misma acetato de etilo y agua para separar una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 3,13 g de un aceite incoloro. A continuación, se añadieron metanol (30 ml) y una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (7,5 ml) al aceite obtenido, y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de la solución se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se añadió una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico al residuo. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener 1,18 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 30 (Etapa 2) Síntesis de 2-(2-bromo-5-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida

Se disolvió ácido 2-(2-bromo-5-metil-4-nitrofenil)acético (1,15 g) obtenido en la (Etapa 1) en diclorometano (20 ml). A la solución, se le añadieron cloruro de oxalilo (0,426 ml) y DMF (0,0653 ml) en enfriamiento con hielo, y después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la concentración de la solución, se añadió tolueno al residuo y la mezcla se concentró de nuevo. El aceite de color pardo claro obtenido se disolvió en cloroformo (30 ml). A la solución, se le añadió una solución 2,0 M de dimetilamina en THF (10,5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La solución se concentró, y el residuo se disolvió en cloroformo y se lavó con agua. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró, y después, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,15 g) en forma de un sólido de color amarillo.

(Etapa 3) Síntesis de 2-(4-amino-2-bromo-5-metilfenil)-N,N-dimetilacetamida

A 2-(2-bromo-5-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (300 mg) obtenida en la (Etapa 2), se le añadieron etanol (3 ml) y agua (3 ml), y después, se añadieron cloruro de amonio (300 mg) y polvo de hierro (300 mg). La solución se calentó a 70 °C, se agitó durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite para retirar hierro. Se añadió acetato de etilo al filtrado por extracción. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 200 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

(Etapa 4) Síntesis del Ejemplo compuesto 1

Se disolvieron ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (50 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 3 y 2-(4-amino-2-bromo-5-metilfenil)-N,N-dimetilacetamida (64 mg) obtenida en la (Etapa 3) añadiendo DMF (1 ml) y DIPEA (0,055 ml). A la solución, se le añadió después, HATU (90 mg). La mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se purificó por purificación HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)) y se concentró, y después, el residuo se disolvió en cloroformo, se lavó con una solución saturada acuosa de carbonato sódico, se secó usando sulfato sódico anhidro y se concentró. Después, el residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo-hexano, y la suspensión se filtró para obtener 58 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

Ejemplo 2 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-5-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis de ácido 2-(5-cloro-2-metil-4-nitrofenil)acético

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 1, 952 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 1-cloro-5-fluoro-4-metil-2-nitrobenceno (1,00 g) en lugar de 1-bromo-2-fluoro-4-metil-5-nitrobenceno.

(Etapa 2) Síntesis de 2-(5-cloro-2-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 1, 1,03 g del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo pálido usando ácido 2-(5-cloro-2-metil-4-nitrofenil)acético (922 mg) obtenido en la (Etapa 1) en lugar de ácido 2-(2-bromo-5-metil-4-nitrofenil)acético.

(Etapa 3) Síntesis de 2-(4-amino-5-cloro-2-metilfenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 1, 1,720 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 2-(5-cloro-2-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (1,03 g) obtenida en la (Etapa 2) en lugar de 2-(2-bromo-5-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

(Etapa 4) Síntesis del Ejemplo compuesto 2

De acuerdo con la (Etapa 4) del Ejemplo 1, se disolvieron ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (66,5 mg) y 2-(4-amino-5-cloro-2-metilfenil)-N,N-dimetilacetamida (95,3 mg) obtenida en la (Etapa 3) añadiendo DMSO (0,665 ml) y DIPEA (73,2 µl). A la solución, se le añadió después, HATU (240 mg) para obtener 56,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 3 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis de ácido 2-(3-cloro-2-metil-4-nitrofenil)acético

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 1, 1,23 g del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo pálido usando 2-cloro-4-fluoro-3-metil-1-nitrobenceno (1,00 g) en lugar de 1-bromo-2-fluoro-4-metil-5-nitrobenceno.

(Etapa 2) Síntesis de 2-(3-cloro-2-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 1, 900 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo pálido usando ácido 2-(3-cloro-2-metil-4-nitrofenil)acético (1,23 g) obtenido en la (Etapa 1) en lugar de ácido 2-(2-bromo-5-metil-4-nitrofenil)acético.

(Etapa 3) Síntesis de 2-(4-amino-3-cloro-2-metilfenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 1, 590 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando 2-(3-cloro-2-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (900 mg) obtenida en la (Etapa 2) en lugar de 2-(2-bromo-5-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

(Etapa 4) Síntesis del Ejemplo compuesto 3

De acuerdo con la (Etapa 4) del Ejemplo 1, se disolvieron ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (66,5 mg) y 2-(4-amino-3-cloro-2-metilfenil)-N,N-dimetilacetamida (95,3 mg) obtenida en la (Etapa 3) añadiendo DMSO (0,665 ml) y DIPEA (73,2 µl). A la solución, se le añadió después, HATU (240 mg) para obtener 78,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 4 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis de N,N-dimetil-2-(3-metil-4-nitrofenil)acetamida

Se disolvió ácido 3-metil-4-nitrofenilacético (50 mg) añadiendo DMF (1,3 ml), DIEPA (0,13 ml) y una solución 2,0 M de dimetilamina en THF (0,38 ml). A la solución, se le añadió después, HATU (145 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después, se añadieron a la misma acetato de etilo y agua para separar una  
 5 capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, una solución acuosa, saturada de cloruro de amonio y agua y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 50 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

10 (Etapa 2) Síntesis de 2-(4-amino-3-metilfenil)-N,N-dimetilacetamida

Se disolvió N,N-dimetil-2-(3-metil-4-nitrofenil)acetamida (50 mg) obtenida en la (Etapa 1) en metanol (2,2 ml). A la solución, se le añadió después, Pd al 10 % sobre carbono (5 mg). La mezcla se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno y después se filtró a través de celite para retirar Pd sobre carbono. El disolvente se retiró por  
 15 destilación a presión reducida para obtener 40 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

(Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 4

Se disolvieron ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) obtenido  
 20 en el Ejemplo de referencia 3 y 2-(4-amino-3-metilfenil)-N,N-dimetilacetamida (9,2 mg) obtenida en la (Etapa 2) añadiendo DMF (0,2 ml) y DIPEA (20 µl). A la solución, se le añadió después, HATU (18 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió a la misma, DMSO (1 ml) y la mezcla se purificó por purificación HPLC preparativa HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)) para obtener 3,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

25 Ejemplo 5 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)naftalen-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

30 (Etapa 1) Síntesis de N,N-dimetil-2-(4-nitronaftalen-1-il)acetamida

Se disolvió ácido 1-naftilacético (500 mg) en DMF. Después a la solución, se le añadieron una solución 2,0 M de dietilamina en THF (2,7 ml), DIPEA (1,4 ml) y HATU (1,3 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después, se añadieron a la misma acetato de etilo y agua para separar una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y agua y después se secó sobre sulfato  
 35 sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió ácido sulfúrico (5 ml) al residuo obtenido y la solución se enfrió a 0 °C. Después, se añadió gota a gota a la misma, ácido nítrico fumante (1 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, y después, la solución se añadió a una solución acuosa de bicarbonato sódico y se neutralizó, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 310 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color  
 40 amarillo.

(Etapa 2) Síntesis de 2-(4-aminonaftalen-1-il)-N,N-dimetilacetamida

45 De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 4, 18 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite incoloro usando N,N-dimetil-2-(4-nitronaftalen-1-il)acetamida (20 mg).

(Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 5

50 De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 8,9 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 2-(4-aminonaftalen-1-il)-N,N-dimetilacetamida (11 mg) obtenida en la (Etapa 2).

55 Ejemplo 6 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida

60 De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 4, 890 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color pardo usando ácido 2-(3-cloro-4-nitrofenil)acético (980 mg) en lugar de ácido 3-metil-4-nitrofenilacético.

(Etapa 2) Síntesis de 2-(4-amino-3-clorofenil)-N,N-dimetilacetamida

65 A 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (1,4 g) obtenida en la (Etapa 1), se le añadieron etanol (14 ml) y agua (14 ml), y después, se añadieron cloruro de amonio (1,4 g) y polvo de hierro (1,4 g). La solución se calentó a 70 °C, se agitó durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite para retirar hierro.

Se añadió acetato de etilo al filtrado por extracción. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 1,1 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

5 (Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 6

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 6,0 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (25 mg) y 2-(4-amino-3-clorofenil)-N,N-dimetilacetamida (25 mg) obtenida en la (Etapa 2).

10 Ejemplo 7 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis de 2-(3-metoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida

15 De acuerdo con el método de síntesis descrito en European Journal of Medicinal Chemistry, 46 (1), 285-296; 2010, 480 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando 3-metoxi-4-nitrobenzaldehído (510 mg) en lugar de 4-nitrobenzaldehído.

20 (Etapa 2) Síntesis de 2-(4-amino-3-metoxifenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 450 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando 2-(3-metoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (480 mg) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

25 (Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 7

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 18 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (30 mg) y 2-(4-amino-3-metoxifenil)-N,N-dimetilacetamida (29 mg) obtenida en la (Etapa 2).

30 Ejemplo 8 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(3-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

35 (Etapa 1) Síntesis de 2-(2-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 4, 220 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo usando ácido 2-(2-cloro-4-nitrofenil)acético (220 mg) en lugar de ácido 3-metil-4-nitrofenilacético.

40 (Etapa 2) Síntesis de 2-(4-amino-2-clorofenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 180 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando 2-(2-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (220 mg) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

45 (Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 8

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 13,5 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico y (10 mg) 2-(4-amino-2-clorofenil)-N,N-dimetilacetamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 2).

50 Ejemplo 9 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

55 (Etapa 1) Síntesis de 2-(2-cloro-5-metoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 4, 388 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo usando ácido 2-(2-cloro-5-metoxi-4-nitrofenil)acético (350 mg) en lugar de ácido 3-metil-4-nitrofenilacético.

60 (Etapa 2) Síntesis de 2-(4-amino-2-cloro-5-metoxifenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 340 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando 2-(2-cloro-5-metoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (388 mg) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

65

(Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 9

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 17,5 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 2-  
5 (4-amino-2-cloro-5-metoxifenil)-N,N-dimetilacetamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 2).

Ejemplo 10 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

10 (Etapa 1) Síntesis de ácido 2-(2-fluoro-5-metil-4-nitrofenil)acético

De acuerdo con el método descrito en el folleto de la Publicación internacional n.º WO 2012/058134, se añadió NMP (30 ml) a malonato de dietilo (1,0 g). Después, la solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió a la misma, hidruro sódico (380 mg). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, y después, se añadió a la misma, 1,2-  
15 difluoro-4-metil-5-nitrobenceno (690 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después, se añadieron a la misma acetato de etilo y agua para separar una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 1,20 g de un aceite incoloro. A continuación, se añadieron metanol (10 ml) y una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (2,5 ml) al aceite obtenido, y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de la solución se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se añadió una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico al residuo. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener 610 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

25 (Etapa 2) Síntesis de 2-(2-fluoro-5-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 4, 600 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando ácido 2-(2-fluoro-5-metil-4-nitrofenil)acético (610 mg) en lugar de ácido 3-metil-4-nitrofenilacético.

30

(Etapa 3) Síntesis de 2-(4-amino-2-fluoro-5-metilfenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 540 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando 2-(2-fluoro-5-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (600 mg) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

35

(Etapa 4) Síntesis del Ejemplo compuesto 10

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 7,3 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 2-  
40 (4-amino-2-fluoro-5-metilfenil)-N,N-dimetilacetamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 3).

Ejemplo 11 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(3-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

45

(Etapa 1) Síntesis de ácido 2-(2-cloro-3-metoxi-4-nitrofenil)acético

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 10, 710 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo usando 2-cloro-1-fluoro-3-metoxi-4-nitrobenceno (800 mg) en lugar de 1,2-difluoro-4-metil-5-nitrobenceno.

50

(Etapa 2) Síntesis de 2-(2-cloro-3-metoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 4, 110 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando ácido 2-(2-cloro-3-metoxi-4-nitrofenil)acético (100 mg) obtenido en la (Etapa 1) en lugar de ácido 3-metil-4-nitrofenilacético.

55

(Etapa 3) Síntesis de 2-(4-amino-2-cloro-3-metoxifenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 95 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando 2-(2-cloro-3-metoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (110 mg) obtenida en la (Etapa 2) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

60

(Etapa 4) Síntesis del Ejemplo compuesto 11

65

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 6,9 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de

color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 2-(4-amino-2-cloro-3-metoxifenil)-N,N-dimetilacetamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 3).

Ejemplo 12 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis de ácido 2-(2-fluoro-3-metil-4-nitrofenil)acético

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 10, 800 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo usando 1,2-difluoro-3-metil-4-nitrobenceno (560 mg) en lugar de 1,2-difluoro-4-metil-5-nitrobenceno.

(Etapa 2) Síntesis de 2-(2-fluoro-3-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 4, 290 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando ácido 2-(2-fluoro-3-metil-4-nitrofenil)acético (260 mg) obtenido en la (Etapa 1) en lugar de ácido 3-metil-4-nitrofenilacético.

(Etapa 3) Síntesis de 2-(4-amino-2-fluoro-3-metilfenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 230 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando 2-(2-fluoro-3-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (290 mg) obtenida en la (Etapa 2) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

(Etapa 4) Síntesis del Ejemplo compuesto 12

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 8,2 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 2-(4-amino-2-fluoro-3-metilfenil)-N,N-dimetilacetamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 3).

Ejemplo 13 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2,3-dimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis de ácido 2-(2,3-dimetil-4-nitrofenil)acético

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 10, 1,12 g del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo usando 1-fluoro-2,3-dimetil-4-nitrobenceno (1,2 g) en lugar de 1,2-difluoro-4-metil-5-nitrobenceno.

(Etapa 2) Síntesis de 2-(2,3-dimetil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 4, 1,30 g del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando ácido 2-(2,3-dimetil-4-nitrofenil)acético (1,12 g) obtenido en la (Etapa 1) en lugar de ácido 3-metil-4-nitrofenilacético.

(Etapa 3) Síntesis de 2-(4-amino-2,3-dimetilfenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 1,03 g del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando 2-(2,3-dimetil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (1,26 g) obtenida en la (Etapa 2) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

(Etapa 4) Síntesis del Ejemplo compuesto 13

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 48 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (40 mg) y 2-(2,3-dimetil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (31 mg) obtenida en la (Etapa 3).

Ejemplo 14 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis de ácido 2-(2-fluoro-3-metoxi-4-nitrofenil)acético

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 10, 1,10 g del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo usando 1,2-difluoro-3-metoxi-4-nitrobenceno (1,0 g) en lugar de 1,2-difluoro-4-metil-5-nitrobenceno.

(Etapa 2) Síntesis de 2-(2-fluoro-3-metoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 4, 120 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de

color amarillo usando ácido 2-(2-fluoro-3-metoxi-4-nitrofenil)acético (100 mg) obtenido en la (Etapa 1) en lugar de ácido 3-metil-4-nitrofenilacético.

(Etapa 3) Síntesis de 2-(4-amino-2-fluoro-3-metoxifenil)-N,N-dimetilacetamida

5 De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 100 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando 2-(2-fluoro-3-metoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (120 mg) obtenida en la (Etapa 2) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

10 (Etapa 4) Síntesis del Ejemplo compuesto 14

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 4,9 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 2-(4-amino-2-fluoro-3-metoxifenil)-N,N-dimetilacetamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 3).

15 Ejemplo 15 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-(difluorometoxi)-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis de 2-(3-(difluorometoxi)-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida

20 De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 4, 450 mg de 2-(3-hidroxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando ácido 2-(3-hidroxi-4-nitrofenil)acético (420 mg) en lugar de ácido 3-metil-4-nitrofenilacético. A continuación, se añadieron DMF (4,5 ml) y carbonato potásico (250 mg) a la 2-(3-hidroxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida obtenida (200 mg) y se añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato sódico (270 mg) a la  
25 suspensión. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después, se añadieron a la misma acetato de etilo y agua para separar una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 155 mg  
30 del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

(Etapa 2) Síntesis de 2-(4-amino-3-(difluorometoxi)fenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 120 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando 2-(3-(difluorometoxi)-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (155 mg) obtenida en la (Etapa 1) en  
35 lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

(Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 15

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 13,5 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y  
40 2-(4-amino-3-(difluorometoxi)fenil)-N,N-dimetilacetamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 2).

Ejemplo 16 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-(fluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

45 (Etapa 1) Síntesis de 2-(3-(fluorometoxi)-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 4, 450 mg de 2-(3-hidroxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando ácido 2-(3-hidroxi-4-nitrofenil)acético (420 mg) en lugar de ácido 3-  
50 metil-4-nitrofenilacético. A continuación, se añadieron DMF (4,5 ml) y carbonato potásico (370 mg) a la 2-(3-hidroxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida obtenida (200 mg) y se añadió bromo-fluorometano (200 mg) a la suspensión. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después, se añadieron a la misma acetato de etilo y agua para separar una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo  
55 se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 145 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

(Etapa 2) Síntesis de 2-(4-amino-3-(fluorometoxi)fenil)-N,N-dimetilacetamida

60 De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 110 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando 2-(3-(fluorometoxi)-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (145 mg) obtenida en la (Etapa 1) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

(Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 16

65 De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 14,5 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de



color amarillo usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 2-(4-amino-3-(fluorometoxi)fenil)-N,N-dimetilacetamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 2).

Ejemplo 17 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-bromo-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis de 2-(3-bromo-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 4, 440 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando ácido 2-(3-bromo-4-nitrofenil)acético (430 mg) en lugar de ácido 3-metil-4-nitrofenilacético.

(Etapa 2) Síntesis de 2-(4-amino-3-bromofenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 80 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando 2-(3-bromo-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (100 mg) obtenida en la (Etapa 1) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

(Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 17

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 2,10 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 2-(4-amino-3-bromofenil)-N,N-dimetilacetamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 2).

Ejemplo 18 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis de ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-4-nitrofenil)acético

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 10, 275 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo usando 1-cloro-4,5-difluoro-2-nitrobenceno (500 mg) en lugar de 1,2-difluoro-4-metil-5-nitrobenceno.

(Etapa 2) Síntesis de 2-(5-cloro-2-fluoro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 4, 205 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-4-nitrofenil)acético (234 mg) obtenido en la (Etapa 1) en lugar de ácido 3-metil-4-nitrofenilacético.

(Etapa 3) Síntesis de 2-(4-amino-5-cloro-2-fluorofenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 150 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo usando 2-(5-cloro-2-fluoro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (205 mg) obtenida en la (Etapa 2) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

(Etapa 4) Síntesis del Ejemplo compuesto 18

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, se disolvieron ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 2-(4-amino-5-cloro-2-fluorofenil)-N,N-dimetilacetamida (20 mg) obtenida en la (Etapa 3) añadiendo DMSO (0,2 ml) y DIPEA (20 µl). A la solución, se le añadió después, HATU (50 mg) para obtener 2,34 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 19 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis de 1-cloro-2-fluoro-4-metil-5-nitrobenceno

Se disolvió 1-cloro-2-fluoro-4-metilbenceno (1,00 g) en TFA (10 ml). La solución se enfrió a 0 °C, y después, se añadió gota a gota a la misma, ácido nítrico fumante (5,0 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, y después, la solución se añadió a una solución acuosa de bicarbonato sódico y se neutralizó, seguido de la extracción con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 1,31 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

(Etapa 2) Síntesis de ácido 2-(2-cloro-5-metil-4-nitrofenil)acético

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 1, 440 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo usando 1-cloro-2-fluoro-4-metil-5-nitrobenceno (500 mg) obtenido en la (Etapa 1) en lugar de 1-bromo-

2-fluoro-4-metil-5-nitrobenzoceno.

(Etapa 3) Síntesis de 2-(2-cloro-5-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida

- 5 De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 1, 149 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo pálido usando ácido 2-(2-cloro-5-metil-4-nitrofenil)acético (230 mg) obtenido en la (Etapa 2) en lugar de ácido 2-(2-bromo-5-metil-4-nitrofenil)acético.

(Etapa 4) Síntesis de 2-(4-amino-2-cloro-5-metilfenil)-N,N-dimetilacetamida

- 10 De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 1, 170 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando 2-(2-cloro-5-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (149 mg) obtenida en la (Etapa 3) en lugar de 2-(2-bromo-5-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

- 15 (Etapa 5) Síntesis del Ejemplo compuesto 19

- De acuerdo con la (Etapa 4) del Ejemplo 1, se disolvieron ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 2-(4-amino-2-cloro-5-metilfenil)-N,N-dimetilacetamida (20 mg) obtenida en la (Etapa 4) añadiendo DMSO (0,2 ml) y DIPEA (20 µl). A la solución, se le añadió después, HATU (50 mg) para obtener 3,39 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 20 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2,5-dicloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

- 25 (Etapa 1) Síntesis de 1,4-dicloro-2-fluoro-5-nitrobenzoceno

- De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 19, se disolvió 1,4-dicloro-2-fluorobenceno (1,00 g) en lugar de 1-cloro-2-fluoro-4-metilbenzoceno en TFA (10 ml). A la solución, se le añadió gota a gota ácido nítrico fumante (5,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después, la solución se añadió a una solución acuosa de bicarbonato sódico. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener 1,30 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

(Etapa 2) Síntesis de ácido 2-(2,5-dicloro-4-nitrofenil)acético

- 35 De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 1, 423 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo usando 1,4-dicloro-2-fluoro-5-nitrobenzoceno (500 mg) obtenido en la (Etapa 1) en lugar de 1-bromo-2-fluoro-4-metil-5-nitrobenzoceno.

(Etapa 3) Síntesis de 2-(2,5-dicloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida

- 40 De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 1, 150 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo pálido usando ácido 2-(2,5-dicloro-4-nitrofenil)acético (250 mg) obtenido en la (Etapa 2) en lugar de ácido 2-(2-bromo-5-metil-4-nitrofenil)acético.

- 45 (Etapa 4) Síntesis de 2-(4-amino-2,5-diclorofenil)-N,N-dimetilacetamida

- De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 1, 160 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando 2-(2,5-dicloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (150 mg) obtenida en la (Etapa 3) en lugar de 2-(2-bromo-5-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

- 50 (Etapa 5) Síntesis del Ejemplo compuesto 20

- De acuerdo con la (Etapa 4) del Ejemplo 1, Se disolvieron ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 2-(4-amino-2,5-diclorofenil)-N,N-dimetilacetamida (20 mg) obtenida en la (Etapa 4) añadiendo DMSO (0,2 ml) y DIPEA (20 µl).

A la solución, se le añadió después, HATU (50 mg) para obtener 0,89 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

- 60 Ejemplo 21 Síntesis de carbamato de (R)-4-(1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamido)fenildimetilo

(Etapa 1) Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

- 65 Se disolvió ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (30 mg) sintetizado

en el Ejemplo de referencia 3 añadiendo DMF (4,5 ml), 4-aminofenol (17 mg) y DIPEA (50 µl). A la solución, se le añadió después, HATU (55 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después, se añadieron a la misma acetato de etilo y agua para separar una capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener 25 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

(Etapa 2) Síntesis del Ejemplo compuesto 21

10 A (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 1), se le añadieron carbonato potásico (10 mg) y acetonitrilo (250 µl) para preparar una suspensión. Después, se añadió a la misma cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (8 mg). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas, y después, se añadieron a la misma, cloroformo y agua para separar una capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por purificación HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)) para obtener 2,62 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 22 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-ciclopropil-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

20 (Etapa 1) Síntesis de 2-ciclopropil-4-fluoro-1-nitrobenceno

Se suspendieron 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenceno (1,22 g), fosfato potásico (4,12 g) y ácido ciclopropilborónico en tolueno (15 ml). A la suspensión, se le añadieron agua (0,75 ml), acetato de paladio (0,062 mg) y triciclohexilfosfina (155 mg), y la mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar, y después, se añadió agua a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y posteriormente se lavaron con una solución salina saturada. La capa orgánica obtenida se secó usando sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró, y después, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título (895 mg) en forma de un aceite de color pardo claro.

30 (Etapa 2) Síntesis de ácido 2-(3-ciclopropil-4-nitrofenil)acético

El compuesto del título (845 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color naranja claro de la misma manera como en el enfoque de la (Etapa 1) del Ejemplo 10 usando 2-ciclopropil-4-fluoro-1-nitrobenceno (895 mg) en lugar de 1,2-difluoro-4-metil-5-nitrobenceno como un material de partida.

(Etapa 3) Síntesis de 2-(3-ciclopropil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida

40 De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 4, el compuesto del título (445 mg) se obtuvo usando ácido 2-(3-ciclopropil-4-nitrofenil)acético (895 mg) en lugar de ácido 3-metil-4-nitrofenilacético.

(Etapa 4) Síntesis de 2-(4-amino-3-ciclopropilfenil)-N,N-dimetilacetamida

45 De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, el compuesto del título (225 mg) se obtuvo en forma de un aceite de color pardo claro usando 2-(3-ciclopropil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (445 mg) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

(Etapa 5) Síntesis del Ejemplo compuesto 22

50 De acuerdo con la (Etapa 4) del Ejemplo 1, Se disolvieron ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (50 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 3 y 2-(4-amino-3-ciclopropilfenil)-N,N-dimetilacetamida (51 mg) obtenida en la (Etapa 4) añadiendo DMF (1 ml) y DIPEA (0,055 ml). Después, a la solución se le añadió HATU (90 mg) para obtener 52 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

55 Ejemplo 23 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-ciano-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis de 2-(4-amino-3-bromofenil)-N,N-dimetilacetamida

60 Se suspendió ácido 2-(4-aminofenil)acético (1,03 g) en THF (40 ml). Después, a la suspensión se le añadió N-bromosuccinimida (1,27 g) a temperatura ambiente, y después, la mezcla se agitó durante 1 hora. La solución se concentró. Al residuo, se le añadió una solución 2,0 M de dimetilamina en THF (17 ml) y posteriormente, se añadió HATU (3,89 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después, la solución se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con agua, después se lavó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y posteriormente, se lavó con una solución salina saturada. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por

cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,07 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

(Etapa 2) Síntesis de 2-(4-amino-3-cianofenil)-N,N-dimetilacetamida

5 Se disolvió 2-(4-amino-3-bromofenil)-N,N-dimetilacetamida (1,07 g) obtenido en la (Etapa 1) en DMF (10 ml). Después de purgarse con nitrógeno, se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (481 mg) y cianuro de cinc (977 mg) a la solución y la mezcla se agitó a 120 °C durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo. Se añadió a la misma, una solución acuosa al 28 % de amonio y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después de la extracción con acetato de etilo, el extracto se lavó de nuevo con una solución acuosa al 28 % de amonio, después se lavó con agua y se lavó con una solución salina saturada. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexanoacetato de etilo) para obtener el compuesto del título (360 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

15 (Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 23

De acuerdo con la (Etapa 4) del Ejemplo 1, se disolvieron ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (50 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 3 y 2-(4-amino-3-cianofenil)-N,N-dimetilacetamida (48 mg) obtenida en la (Etapa 2) añadiendo DMF (1 ml) y DIPEA (0,055 ml). Después, a la solución se le añadió HATU (90 mg) para obtener 12 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 24 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-ciano-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

25 (Etapa 1) Síntesis de 2-(2-ciano-5-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida

30 Se disolvió 2-(2-bromo-5-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (500 mg) obtenida en la (Etapa 2) del Ejemplo 1 en DMF (5 ml). Después de purgarse con nitrógeno, se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (191 mg) y cianuro de cinc (390 mg) a la solución y la mezcla se agitó a 120 °C durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo. Se añadió a la misma, una solución acuosa al 28 % de amonio y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después de la extracción con acetato de etilo, el extracto se lavó de nuevo con una solución acuosa al 28 % de amonio, después se lavó con agua y se lavó con una solución salina saturada. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (209 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(Etapa 2) Síntesis de 2-(4-amino-2-ciano-5-metilfenil)-N,N-dimetilacetamida

40 De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 4, el compuesto del título (143 mg) se obtuvo en forma de un sólido incoloro usando 2-(2-ciano-5-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (200 mg) en lugar de N,N-dimetil-2-(3-metil-4-nitrofenil)acetamida.

(Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 24

45 De acuerdo con la (Etapa 4) del Ejemplo 1, se disolvieron ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (50 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 3 y 2-(4-amino-2-ciano-5-metilfenil)-N,N-dimetilacetamida (51 mg) obtenida en la (Etapa 2) añadiendo DMF (1 ml) y DIPEA (0,055 ml). Después, a la solución se le añadió HATU (90 mg) para obtener 57 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

Ejemplo 25 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

55 (Etapa 1) Síntesis de 2-(4-amino-3-fluorofenil)-N,N-dimetilacetamida

60 Se suspendió ácido 2-(4-amino-3-fluorofenil)acético (400 mg) en una solución 2,0 M de dimetilamina en THF (7 ml). Después, a la suspensión se le añadió WSC (0,58 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a la misma, una solución 2,0 M de dimetilamina en THF (7 ml), posteriormente, se añadió a la misma HATU (1,16 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la concentración de la solución, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (300 mg) en forma de un aceite de color pardo claro.

(Etapa 2) Síntesis del Ejemplo compuesto 25

65 De acuerdo con la (Etapa 4) del Ejemplo 1, se disolvieron ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-

pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (50 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 3 y 2-(4-amino-3-fluorofenil)-N,N-dimetilacetamida (46 mg) obtenida en la en (Etapa 1) añadiendo DMF (1 ml) y DIPEA (0,055 ml). Después, a la solución se le añadió HATU (90 mg) para obtener 8,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

5 Ejemplo 26 Síntesis de dimetilcarbamato de (R)-4-(1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamido)-3-metilfenilo

(Etapa 1) Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

10 Se disolvió ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (30 mg) sintetizado en el Ejemplo de referencia 3 añadiendo DMF (4,5 ml), 4-amino-3-metilfenol (17 mg) y DIPEA (50 µl). A la solución, se le añadió después, HATU (55 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después, se añadieron a la misma acetato de etilo y agua para separar una capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener 25 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

(Etapa 2) Síntesis del Ejemplo compuesto 26

20 A (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 1), se le añadieron carbonato potásico (10 mg) y acetonitrilo (250 µl) para preparar una suspensión. Después, Se añadió a la misma cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (8 mg). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas, y después, se añadieron a la misma, cloroformo y agua para separar una capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por purificación HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)) para obtener 2,62 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

30 Ejemplo 27 Síntesis de dimetilcarbamato de (R)-4-(1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamido)-3-clorofenilo

(Etapa 1) Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-cloro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

35 De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 26, 41 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (30 mg) y 4-amino-3-clorofenol (25 mg).

(Etapa 2) Síntesis del Ejemplo compuesto 27

40 De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 26, 8,1 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-cloro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 1) en lugar de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida.

45 Ejemplo 28 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis de N,N-dimetil-2-(4-nitrofenil)acetamida

50 De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 4, 60 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando ácido 2-(4-nitrofenil)acético (50 mg) en lugar de ácido 3-metil-4-nitrofenilacético.

(Etapa 2) Síntesis de 2-(4-aminofenil)-N,N-dimetilacetamida

55 De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 50 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando N,N-dimetil-2-(4-nitrofenil)acetamida (60 mg) obtenida en la (Etapa 1) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

(Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 28

60 De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 5,22 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (7,5 mg) y 2-(4-aminofenil)-N,N-dimetilacetamida (7,5 mg) obtenida en la (Etapa 2).

65 Ejemplo 29 Síntesis de dimetilcarbamato de (R)-4-(1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-

carboxamido)-2-clorofenilo

(Etapa 1) Síntesis de dimetilcarbamato de 2-cloro-4-nitrofenilo

- 5 A 2-cloro-4-nitrofenol (100 mg), se le añadieron carbonato potásico (160 mg) y acetonitrilo (3,0 ml), y se añadió cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (100 mg) a la suspensión. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas, y después, se añadieron a la misma acetato de etilo y agua para separar una capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 120 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

(Etapa 2) Síntesis de dimetilcarbamato de 4-amino-2-clorofenilo

- 15 De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 95 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando dimetilcarbamato de 2-cloro-4-nitrofenilo (120 mg) obtenido en la (Etapa 1) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

(Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 29

- 20 De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 4,27 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y dimetilcarbamato de 4-amino-2-clorofenilo (10 mg) obtenido en la (Etapa 2).

25 Ejemplo 30 Síntesis de dimetilcarbamato de (R)-4-(1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamido)-2-metilfenilo

(Etapa 1) Síntesis del Ejemplo compuesto 30

- 30 Se disolvió ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) sintetizado en el Ejemplo de referencia 3 añadiendo DMF (0,2 ml), 4-amino-2-metilfenol (7 mg) y DIPEA (20 µl). A la solución, se le añadió después, HATU (18 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después, la solución se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener 10 mg de un compuesto sólido de color blanco.

- 35 A continuación, se añadieron carbonato potásico (10 mg) y acetonitrilo (250 µl) al compuesto obtenido (10 mg) para preparar una suspensión. Después, Se añadió a la misma cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (12 mg). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas, y después, se añadieron a la misma, cloroformo y agua para separar una capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por purificación HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)) para obtener 3,27 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

45 Ejemplo 31 Síntesis de dimetilcarbamato de (R)-4-(1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamido)-3-fluorofenilo

(Etapa 1) Síntesis del Ejemplo compuesto 31

- 50 De acuerdo con la Ejemplo 30, 2,47 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 4-amino-3-fluorofenol (7 mg).

55 Ejemplo 32 Síntesis de dimetilcarbamato de (R)-4-(1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamido)-2,3-dimetilfenilo

(Etapa 1) Síntesis del Ejemplo compuesto 32

- 60 De acuerdo con la Ejemplo 30, 2,67 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 4-amino-2,3-dimetilfenol (7 mg).

65 Ejemplo 33 Síntesis de dimetilcarbamato de (R)-4-(1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamido)naftalen-1-ilo

(Etapa 1) Síntesis del Ejemplo compuesto 33

- De acuerdo con la Ejemplo 30, 2,60 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 4-aminonaftol

(10 mg).

Ejemplo 34 Síntesis de dimetilcarbamato de (R)-4-(1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamido)-2-fluorofenilo

5 (Etapa 1) Síntesis del Ejemplo compuesto 34

10 De acuerdo con la Ejemplo 30, 1,92 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 4-amino-2-fluorofenol (7 mg).

Ejemplo 35 Síntesis de dimetilcarbamato de (R)-4-(1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamido)-2,3-difluorofenilo

15 (Etapa 1) Síntesis del Ejemplo compuesto 35

20 De acuerdo con la Ejemplo 30, 1,10 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 4-amino-2,3-difluorofenol (7 mg).

Ejemplo 36 Síntesis de dimetilcarbamato de (R)-4-(1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamido)-3-metoxifenilo

25 (Etapa 1) Síntesis del Ejemplo compuesto 36

De acuerdo con la Ejemplo 30, 10,8 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (25 mg) y 4-amino-3-metoxifenol (17 mg).

30 Ejemplo 37 Síntesis de dimetilcarbamato de (R)-8-(1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamido)quinolin-5-ilo

(Etapa 1) Síntesis de dimetilcarbamato de 8-nitroquinolin-5-ilo

35 A 8-nitroquinolin-5-ol (100 mg), se le añadieron carbonato potásico (220 mg) y acetonitrilo (2,6 ml), y se añadió cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (113 mg) a la suspensión. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas, y después, se añadieron a la misma acetato de etilo y agua para separar una capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 110 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

(Etapa 2) Síntesis de dimetilcarbamato de 8-aminoquinolin-5-ilo

45 De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 90 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando dimetilcarbamato de 8-nitroquinolin-5-ilo (110 mg) obtenida en la (Etapa 1) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

(Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 37

50 De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 5,37 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y dimetilcarbamato de 8-aminoquinolin-5-ilo (10 mg) obtenido en la (Etapa 2).

55 Ejemplo 38 Síntesis de dimetilcarbamato de (R)-4-(1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamido)-2,5-dimetilfenilo

(Etapa 1) Síntesis del Ejemplo compuesto 38

60 De acuerdo con la Ejemplo 30, 8,01 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 4-amino-2,5-dimetilfenol (10 mg).

Ejemplo 39 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2,5-dimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

65 (Etapa 1) Síntesis de 2-(2,5-dimetil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 4, 110 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando ácido 2-(2,5-dimetil-4-nitrofenil)acético (100 mg) en lugar de ácido 3-metil-4-nitrofenilacético.

5 (Etapa 2) Síntesis de 2-(4-amino-2,5-dimetilfenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 90 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando 2-(2,5-dimetil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (110 mg) obtenida en la (Etapa 1) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

10

(Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 39

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 4,50 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 2-(4-amino-2,5-dimetilfenil)-N,N-dimetilacetamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 2).

15

Ejemplo 40 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

20 (Etapa 1) Síntesis de 2-(2-metoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con el método de síntesis descrito en European Journal of Medicinal Chemistry, 46 (1), 285-296; 2010, 250 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando 2-metoxi-4-nitrobenzaldehído (300 mg) en lugar de 4-nitrobenzaldehído.

25

(Etapa 2) Síntesis de 2-(4-amino-2-metoxifenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 185 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando 2-(2-metoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (250 mg) obtenida en la (Etapa 1) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

30

(Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 40

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 8,22 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 2-(4-amino-2-metoxifenil)-N,N-dimetilacetamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 2).

35

Ejemplo 41 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)quinolin-8-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

40

(Etapa 1) Síntesis de N,N-dimetil-2-(8-nitroquinolin-5-il)acetamida

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 5, 150 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo usando ácido 2-(quinolin-5-il)acético (220 mg) en lugar de ácido 1-naftilacético.

45

(Etapa 2) Síntesis de 2-(8-aminoquinolin-5-il)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 110 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando N,N-dimetil-2-(8-nitroquinolin-5-il)acetamida (150 mg) obtenida en la (Etapa 1) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

50

(Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 41

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 12,8 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 2-(8-aminoquinolin-5-il)-N,N-dimetilacetamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 2).

55

Ejemplo 42 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

60

(Etapa 1) Síntesis de 2-(2-fluoro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con el método de síntesis descrito en European Journal of Medicinal Chemistry, 46 (1), 285-296; 2010, 420 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando 2-fluoro-4-nitrobenzaldehído (550 mg) en lugar de 4-nitrobenzaldehído.

65



(Etapa 2) Síntesis de 2-(4-amino-2-fluorofenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 320 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando 2-(2-fluoro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (420 mg) obtenida en la (Etapa 1) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

(Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 42

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 8,3 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 2-(4-amino-2-fluorofenil)-N,N-dimetilacetamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 2).

Ejemplo 43 Síntesis de dimetilcarbamato de (R)-4-(1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamido)-2,6-difluorofenilo

(Etapa 1) Síntesis de dimetilcarbamato de 2,6-difluoro-4-nitrofenilo

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 29, 260 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando 2,6-difluoro-4-nitrofenol (200 mg) en lugar de 2-cloro-4-nitrofenol.

(Etapa 2) Síntesis de dimetilcarbamato de 4-amino-2,6-difluorofenilo

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 220 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando dimetilcarbamato de 2,6-difluoro-4-nitrofenilo (260 mg) obtenido en la (Etapa 1) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

(Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 43

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 7,47 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color pardo usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y dimetilcarbamato de 4-amino-2,6-difluorofenilo (10 mg) obtenido en la (Etapa 2).

Ejemplo 44 Síntesis de dimetilcarbamato de (R)-4-(1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamido)-3,5-dimetilfenilo

(Etapa 1) Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 26, 30 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (30 mg) y 4-amino-3,5-dimetilfenol (25 mg).

(Etapa 2) Síntesis del Ejemplo compuesto 44

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 26, 12 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 1) en lugar de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida.

Ejemplo 45 Síntesis de dimetilcarbamato de (R)-4-(1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamido)-2,6-diclorofenilo

(Etapa 1) Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 26, 20 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (30 mg) y 4-amino-2,6-diclorofenol (25 mg).

(Etapa 2) Síntesis del Ejemplo compuesto 45

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 26, 7,5 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 1) en lugar de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida.

Ejemplo 46 Síntesis de dimetilcarbamato de (R)-4-(1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamido)-2,6-dimetilfenilo

(Etapa 1) Síntesis de dimetilcarbamato de 2,6-dimetil-4-nitrofenilo

5 De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 29, 260 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando 2,6-dimetil-4-nitrofenol (200 mg) en lugar de 2-cloro-4-nitrofenol.

(Etapa 2) Síntesis de dimetilcarbamato de 4-amino-2,6-dimetilfenilo

10 De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 210 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando dimetilcarbamato de 2,6-dimetil-4-nitrofenilo (260 mg) obtenido en la (Etapa 1) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

15 (Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 46

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 13,2 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y dimetilcarbamato de 4-amino-2,6-dimetil-fenilo (10 mg) obtenido en la (Etapa 2).

20 Ejemplo 47 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-(dimetilamino)-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis de 2-(3-fluoro-4-nitrofenil)-N,N-dimetil-2-acetamida

25 De acuerdo con el método de síntesis descrito en European Journal of Medicinal Chemistry, 46 (1), 285-296; 2010, 300 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando 3-fluoro-4-nitrobenzaldehído (500 mg) en lugar de 4-nitrobenzaldehído.

30 (Etapa 2) Síntesis de 2-(4-amino-3-fluorofenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 240 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando 2-(3-fluoro-4-nitrofenil)-N,N-dimetil-2-acetamida (300 mg) obtenida en la (Etapa 1) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

35 (Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 47

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 10,2 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 2-(4-amino-3-fluorofenil)-N,N-dimetilacetamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 2).

40 Ejemplo 48 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-vinilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

45 (Etapa 1) Síntesis de N,N-dimetil-2-(4-nitro-3-vinilfenil)acetamida

A 2-(3-bromo-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (330 mg) obtenida en la (Etapa 1) del Ejemplo 17, se le añadieron viniltrifluoroborato potásico (330 mg), un complejo de Pd-dppf (93 mg), DME (5,7 ml) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (2,9 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas, y después, se añadieron a la misma acetato de etilo y agua para separar una capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 270 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

(Etapa 2) Síntesis de 2-(4-amino-3-vinilfenil)-N,N-dimetilacetamida

55 De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 80 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando N,N-dimetil-2-(4-nitro-3-vinilfenil)acetamida (100 mg) obtenida en la (Etapa 1) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

60 (Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 48

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 8,16 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color verde usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 2-(4-amino-3-vinilfenil)-N,N-dimetilacetamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 2).

65 Ejemplo 49 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-etilfenil)-1H-

pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis de 2-(4-amino-3-etilfenil)-N,N-dimetilacetamida

- 5 De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 4, 80 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando N,N-dimetil-2-(4-nitro-3-vinilfenil)acetamida (100 mg) obtenida en la (Etapa 1) del Ejemplo 48 en lugar de 2-(3-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

(Etapa 2) Síntesis del Ejemplo compuesto 49

- 10 De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 11,0 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 2-(4-amino-3-etilfenil)-N,N-dimetilacetamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 1).

- 15 Ejemplo 50 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis de ácido 2-(3-cloro-2-fluoro-4-nitrofenil)acético

- 20 A malonato de dietilo (621 mg), se le añadieron NMP (5,0 ml), hidruro sódico (248 mg) y 2-cloro-3,4-difluoro-1-nitrobenzeno (500 mg) en este orden a temperatura ambiente. La solución se calentó a 100 °C, se agitó durante 10 minutos, y después se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron a la misma, acetato de etilo y una solución saturada acuosa de cloruro de amonio para separar una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener
- 25 1,00 g de un aceite de color amarillo. A continuación, se añadieron metanol (5,0 ml) y una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (2,5 ml) al aceite obtenido, y la mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 1,5 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se añadió una solución acuosa 5 M de ácido clorhídrico al residuo. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener
- 30 366 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

(Etapa 2) Síntesis de 2-(3-cloro-2-fluoro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida

- 35 Se disolvió ácido 2-(3-cloro-2-fluoro-4-nitrofenil)acético (366 mg) obtenido en la (Etapa 1) añadiendo DMF (7,85 ml), DIPEA (3,14 ml) y una solución 2,0 M de dimetilamina en THF (3,14 ml). A la solución, se le añadió después, HATU (895 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después, se añadieron a la misma acetato de etilo y agua para separar una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 366 mg del compuesto del
- 40 título en forma de un sólido de color amarillo.

(Etapa 3) Síntesis de 2-(4-amino-3-cloro-2-fluorofenil)-N,N-dimetilacetamida

- 45 A 2-(3-cloro-2-fluoro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (150 mg) obtenida en la (Etapa 2), se le añadieron THF (1,5 ml) y agua (1,5 ml), y después, se añadieron cloruro de amonio (150 mg) y polvo de hierro (150 mg). La solución se calentó a 70 °C, se agitó durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite para retirar hierro. El disolvente en el filtrado se destiló por filtración a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para obtener 120 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 50 (Etapa 4) Síntesis del Ejemplo compuesto 50

- 55 Se disolvieron ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 3 y 2-(4-amino-3-cloro-2-fluorofenil)-N,N-dimetilacetamida (30 mg) obtenida en la (Etapa 3) añadiendo DMSO (0,2 ml) y DIPEA (10 µl). A la solución, se le añadió después, HATU (50 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió a la misma DMSO (1 ml), y la mezcla se purificó por purificación HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetoneitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)) para obtener 6,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

- 60 Ejemplo 51 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-(furan-2-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis de 2-(3-(furan-2-il)-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida

- 65 A 2-(3-bromo-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (50 mg) obtenida en la en (Etapa 1) del Ejemplo 17, se le añadieron ácido 2-furilborónico (30 mg), un complejo de Pd-dppf (14 mg), DME (0,9 ml) y una solución acuosa 2 M de

carbonato sódico (0,45 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas, y después, se añadieron a la misma acetato de etilo y agua para separar una capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 45 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

5 (Etapa 2) Síntesis de 2-(4-amino-3-(furan-2-il)fenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 30 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando 2-(3-(furan-2-il)-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (45 mg) obtenida en la (Etapa 1) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

(Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 51

15 De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 8,09 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color pardo usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 2-(4-amino-3-(furan-2-il)fenil)-N,N-dimetilacetamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 2).

Ejemplo 52 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-(furan-3-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

20 (Etapa 1) Síntesis de 2-(3-(furan-3-il)-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 51, 45 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando ácido 3-furilborónico (30 mg) en lugar de ácido 2-furilborónico.

25 (Etapa 2) Síntesis de 2-(4-amino-3-(furan-3-il)fenil)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 30 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando 2-(3-(furan-3-il)-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida (45 mg) obtenida en la (Etapa 1) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

(Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 52

35 De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 4,23 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 2-(4-amino-3-(furan-3-il)fenil)-N,N-dimetilacetamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 2).

Ejemplo 53 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(7-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)benzo[d][1,3]di-oxol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

40 (Etapa 1) Síntesis de N,N-dimetil-2-(7-nitrobenzo [d] [1,3]dioxol-4-il) acetamida

45 A 7-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-4-carbaldehído (180 mg), se le añadieron diclorometano (4,6 ml), tetrabromuro de carbono (1,06 g) y trifenilfosfina (1,55 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después, el disolvente se retiró con un evaporador. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un aceite de color amarillo. A continuación, se añadió una solución acuosa al 50 % de dimetilamina (5,0 ml) al aceite obtenido, y la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante una noche. Después de la solución se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron a la misma, acetato de etilo y una solución saturada acuosa de cloruro de amonio para separar una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 120 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

55 (Etapa 2) Síntesis de 2-(7-aminobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-N,N-dimetilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 1, 100 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando N,N-dimetil-2-(7-nitrobenzo[d] [1,3] dioxol-4-il) acetamida (120 mg) obtenida en la (Etapa 1) en lugar de 2-(2-bromo-5-metil-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

60 (Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 53

65 De acuerdo con la (Etapa 4) del Ejemplo 1, se disolvieron ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 2-(7-aminobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-N,N-dimetilacetamida (20 mg) obtenida en la (Etapa 2) añadiendo DMSO (0,2 ml) y DIPEA (20 µl). A la solución, se le añadió después, HATU (50 mg) para obtener 6,38 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 54 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(2-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis del Ejemplo compuesto 54

5 Se disolvió ácido (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) sintetizado en el Ejemplo de referencia 5 añadiendo 2-(4-amino-3-clorofenil)-N,N-dimetilacetamida (10 mg) obtenida en el (Etapa 2) del Ejemplo 6, DMF (0,2 ml) y DIPEA (20 µl). A la solución, se le añadió después, HATU (18 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió a la misma, DMSO (1 ml) y la mezcla se purificó por purificación HPLC preparativa HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)) para obtener 2,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 55 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(3-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis del Ejemplo compuesto 55

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 54, 3,33 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (5 mg) y 2-(4-amino-2-cloro-3-metoxifenil)-N,N-dimetilacetamida (5 mg) sintetizada en la (Etapa 3) del Ejemplo 11.

Ejemplo 56 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis del Ejemplo compuesto 56

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 54, 2,19 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (5 mg) y 2-(4-amino-2-fluoro-3-metilfenil)-N,N-dimetilacetamida (5 mg) sintetizada en la (Etapa 3) del Ejemplo 12.

Ejemplo 57 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis del Ejemplo compuesto 57

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 54, 4,25 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color pardo usando ácido (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (5 mg) y 2-(4-amino-2-fluoro-3-metoxifenil)-N,N-dimetilacetamida (5 mg) sintetizada en la (Etapa 3) del Ejemplo 14.

Ejemplo 58 Síntesis de dimetilcarbamato de (R)-4-(1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamido)naftalen-1-ilo

(Etapa 1) Síntesis de dimetilcarbamato de 4-nitronaftalen-1-ilo

45 De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 29, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo usando 4-nitronaftol en lugar de 2-cloro-4-nitrofenol.

(Etapa 2) Síntesis de dimetilcarbamato de 4-aminonaftalen-1-ilo

50 De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo usando dimetilcarbamato de 4-nitronaftalen-1-ilo obtenido en la (Etapa 1) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

(Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 58

55 De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 54, 3,59 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (7 mg) y dimetilcarbamato de 4-aminonaftalen-1-ilo (7 mg) sintetizado en la (Etapa 2) del Ejemplo 58.

Ejemplo 59 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2,3-dimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis del Ejemplo compuesto 59

65 De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 54, 1,23 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (5 mg) y 2-(4-amino-

2,3-dimetil-fenil)-N,N-dimetilacetamida (5 mg) sintetizada en la (Etapa 3) del Ejemplo 13.

Ejemplo 60 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-vinilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

5 (Etapa 1) Síntesis del Ejemplo compuesto 60

10 De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 54, 2,82 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color pardo usando ácido (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (5 mg) y 2-(4-amino-3-vinilfenil)-N,N-dimetilacetamida (5 mg) sintetizada en la (Etapa 2) del Ejemplo 48.

Ejemplo 61 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)naftalen-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

15 (Etapa 1) Síntesis del Ejemplo compuesto 61

20 De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 54, 5,3 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo usando ácido (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (5 mg) y 2-(4-aminonaftalen-1-il)-N,N-dimetilacetamida (5 mg) sintetizada en la (Etapa 2) del Ejemplo 5.

Ejemplo 62 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(2-bromo-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

25 (Etapa 1) Síntesis del Ejemplo compuesto 62

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 54, 0,90 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color pardo usando ácido (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (5 mg) y 2-(4-amino-3-bromofenil)-N,N-dimetilacetamida (5 mg) sintetizada en la (Etapa 2) del Ejemplo 17.

30 Ejemplo 63 Síntesis de dimetilcarbamato de (R)-4-(1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamido)-3-metilfenilo

35 (Etapa 1) Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

40 Se disolvió ácido (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) sintetizado en el Ejemplo de referencia 5 añadiendo DMF (0,2 ml), 4-amino-3-metilfenol (5,8 mg) y DIPEA (20 µl). A la solución, se le añadió después, HATU (17 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después, se añadieron a la misma acetato de etilo y agua para separar una capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener 13 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

45 (Etapa 2) Síntesis del Ejemplo compuesto 63

50 A (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida (13 mg) obtenida en la (Etapa 1), se le añadieron carbonato potásico (10 mg) y acetonitrilo (250 µl) para preparar una suspensión. Después, Se añadió a la misma cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (8 mg). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas, y después, se añadieron a la misma, cloroformo y agua para separar una capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por purificación HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)) para obtener 6,10 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

55 Ejemplo 64 Síntesis de dimetilcarbamato de (R)-4-(1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamido)-2,3-dimetilfenilo

(Etapa 1) Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

60 De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 63, 10 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando 4-amino-2,3-dimetilfenol en lugar de 4-amino-3-metilfenol.

(Etapa 2) Síntesis del Ejemplo compuesto 64

65 De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 63, 6,70 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando (R)-1-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-

carboxamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 1) en lugar de (R)-1-(1-acriloilpírrolidin-3-il)-4-amino-N-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida.

5 Ejemplo 65 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpírrolidin-3-il)-4-amino-N-(2-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis del Ejemplo compuesto 65

10 Se disolvieron ácido (R)-1-(1-acriloilpírrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (5,0 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 5 y 2-(4-amino-3-cloro-2-fluorofenil)-N,N-dimetilacetamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 3) del Ejemplo 50 añadiendo DMSO (0,1 ml) y DIPEA (5 µl). A la solución, se le añadió después, HATU (25 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió a la misma DMSO (1 ml), y la mezcla se purificó por purificación HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)) para obtener 3,41 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

15 Ejemplo 66 Síntesis de dimetilcarbamato de (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-dimetilamino)but-2-enil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamido)naftalen-1-ilo

20 (Etapa 1) Síntesis de 3-(4-amino-3((4-((dimetilcarbamoil)oxi)naftalen-1-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo

25 Se disolvió ácido (R)-4-amino-1-(1-(*tert*-butiloxicarbonil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (20 mg) sintetizado en el Ejemplo de referencia 2 añadiendo 4-aminonaftaleno-1-dimetilcarbamato (20 mg) sintetizado en la (Etapa 2) del Ejemplo 58, DMF (0,2 ml) y DIPEA (35 µl). Después, a la solución se le añadió HATU (32 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron a la misma, acetato de etilo y agua para separar una capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener 20 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

30 (Etapa 2) Síntesis del Ejemplo compuesto 66

35 A 3-(4-amino-3((4-((dimetilcarbamoil)oxi)naftalen-1-il)carbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (20 mg) obtenido en la (Etapa 1), se le añadió una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (0,3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente orgánico se retiró por destilación a presión reducida, y después, el residuo se disolvió añadiendo ácido trans-4-dimetilaminocrotónico (5 mg), DMF (0,2 ml) y DIPEA (20 µl). Después, a la solución se le añadió HATU (15 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió DMSO (1,0 ml) a la solución, y la mezcla se purificó por purificación HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)) para obtener 12,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

40 Ejemplo 67 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpírrolidin-3-il)-4-amino-N-(5-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

45 Se disolvieron ácido (R)-1-(1-acriloilpírrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (5,0 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 5 y 2-(4-amino-2-cloro-5-metilfenil)-N,N-dimetilacetamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 4) del Ejemplo 19 DMSO (0,1 ml) y DIPEA (5 µl). Después, a la solución se le añadió HATU (25 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió a la misma DMSO (1 ml), y la mezcla se purificó por purificación HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)) para obtener 5,08 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

50 Ejemplo 68 Síntesis de metil(fenil)carbamato de (R)-4-(1-(1-acriloilpírrimidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamido)-3-metilfenilo

55 (Etapa 1) Síntesis de metil(fenil)carbamato de 3-metil-4-nitrofenilo

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 29, 80 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo usando 3-metil-4-nitrofenol (50 mg) en lugar de 2-cloro-4-nitrofenol y usando cloruro de N-metil-N-fenilcarbamoilo en lugar de cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo.

60 (Etapa 2) Síntesis de metil(fenil)carbamato de 4-amino-3-metilfenilo

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 50 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando metil(fenil)carbamato de 3-metil-4-nitrofenilo (80 mg) obtenido en la (Etapa 1) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

65 (Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 68

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 3,58 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (7,5 mg) y metil(fenil)carbamato de 4-amino-3-metilfenilo (7,5 mg) obtenido en la (Etapa 2).

5 Ejemplo 69 Síntesis de pirrolidin-1-carboxilato de (R)-4-(1-(1-acriloilpirimidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamido)-3-metilfenilo

(Etapa 1) Síntesis de pirrolidin-1-carboxilato de 3-metil-4-nitrofenilo

10 De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 29, 80 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo usando 3-metil-4-nitrofenol (50 mg) en lugar de 2-cloro-4-nitrofenol y cloruro de ácido 1-pirrolidinacarboxílico de ácido en lugar de cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo.

15 (Etapa 2) Síntesis de pirrolidin-1-carboxilato de 4-amino-3-metilfenilo

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 50 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando pirrolidin-1-carboxilato de 3-metil-4-nitrofenilo (80 mg) obtenido en la (Etapa 1) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

20 (Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 69

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 3,66 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (7,5 mg) y pirrolidin-1-carboxilato de 4-amino-3-metilfenilo (7,5 mg) obtenido en la (Etapa 2).

25 Ejemplo 70 Síntesis de piperidin-1-carboxilato de (R)-4-(1-(1-acriloilpirimidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamido)-3-metilfenilo

30 (Etapa 1) Síntesis de piperidin-1-carboxilato de 3-metil-4-nitrofenilo

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 29, 70 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo usando 3-metil-4-nitrofenol (50 mg) en lugar de 2-cloro-4-nitrofenol y usando cloruro de ácido 1-piperidincarboxílico en lugar de cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo.

35 (Etapa 2) Síntesis de pirrolidin-1-carboxilato de 4-amino-3-metilfenilo

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 50 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando piperidin-1-carboxilato de 3-metil-4-nitrofenilo (70 mg) obtenido en la (Etapa 1) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

40 (Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 70

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 4,05 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (7,5 mg) y pirrolidin-1-carboxilato de 4-amino-3-metilfenilo (7,5 mg) obtenido en la (Etapa 2).

50 Ejemplo 71 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-metil-4-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis de 2-(3-metil-4-nitrofenil)-1-(pirrolidin-1-il)etanona

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 4, 55 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando pirrolidina en lugar de una solución 2,0 M de dimetilamina en THF.

55 (Etapa 2) Síntesis de 2-(4-amino-3-raetilfenil)-1-(pirrolidin-1-il)etanona

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 50 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando 2-(3-metil-4-nitrofenil)-1-(pirrolidin-1-il)etanona (55 mg) obtenida en la (Etapa 1) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

60 (Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 71

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 3,49 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 2-(4-amino-3-metil-fenil)-1-(pirrolidin-1-il)etanona (10 mg) obtenida en la (Etapa 2).

65



Ejemplo 72 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-metoxi(metil)amino-2-oxoetil)-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

5 (Etapa 1) Síntesis de N-metoxi-N-metil-2-(3-metil-4-nitrofenil)acetamida

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 4, 55 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando N-metoxi-N-metilamina en lugar de una solución 2,0 M de dimetilamina en THF.

10 (Etapa 2) Síntesis de 2-(4-amino-3-metilfenil)-N-metoxi-N-metilacetamida

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 50 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando N-metoxi-N-metil-2-(3-metil-4-nitrofenil)acetamida (55 mg) obtenida en la (Etapa 1) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

15 (Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 72

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 4,43 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 2-(4-amino-3-metilfenil)-N-metoxi-N-metilacetamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 2).

Ejemplo 73 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-oxoetil)-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

25 (Etapa 1) Síntesis de 1-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-(3-metil-4-nitrofenil)etanona

De acuerdo con la (Etapa 1) del Ejemplo 4, 55 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando 3-hidroxiazetidina en lugar de una solución 2,0 M de dimetilamina en THF.

30 (Etapa 2) Síntesis de 2-(4-amino-3-metilfenil)-1-(3-hidroxiazetidín-1-il)etanona

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 50 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando 1-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-(3-metil-4-nitrofenil)etanona (55 mg) obtenida en la (Etapa 1) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

35 (Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 73

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 8,14 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color pardo usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 2-(4-amino-3-metilfenil)-1-(3-hidroxiazetidín-1-il)etanona (10 mg) obtenida en la (Etapa 2).

Ejemplo 74 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(3,3-dimetilureido)-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

45 (Etapa 1) Síntesis de 1,1-dimetil-3-(3-metil-4-nitrofenil)urea

Se disolvió 3-metil-4-nitroanilina (100 mg) añadiendo DMF (3,3 ml) y DIPEA (170 µl). Después, a la solución se le añadió cloruro de diclorometilenoiminio (125 mg). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas, y después, se añadieron a la misma acetato de etilo y agua para separar una capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener 140 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

55 (Etapa 2) Síntesis de 3-(4-amino-3-metilfenil)-1,1-dimetilurea

De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 120 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando 1,1-dimetil-3-(3-metil-4-nitrofenil)urea (140 mg) obtenida en la (Etapa 1) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

60 (Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 74

De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 6,50 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color pardo usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y 3-(4-amino-3-metil-fenil)-1,1-dimetilurea (10 mg) obtenida en la (Etapa 2).

Ejemplo 75 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-metil-4-(pirrolidin-1-carboxamido)fenil)-1H-

pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis de N-(3-metil-4-nitrofenil)pirrolidin-1-carboxamida

- 5 Se disolvió 3-metil-4-nitroanilina (30 mg) añadiendo DMF (2,0 ml) e hidruro sódico (60%) (12 mg). Después, a la solución se le añadió cloruro de ácido 1-pirrolidincarboxílico (25 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después, se añadieron a la misma acetato de etilo y agua para separar una capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener 30 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

(Etapa 2) Síntesis de N-(4-amino-3-metilfenil)pirrolidin-1-carboxamida

- 15 De acuerdo con la (Etapa 2) del Ejemplo 6, 25 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo usando N-(3-metil-4-nitrofenil)pirrolidin-1-carboxamida (30 mg) obtenida en la (Etapa 1) en lugar de 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-N,N-dimetilacetamida.

(Etapa 3) Síntesis del Ejemplo compuesto 75

- 20 De acuerdo con la (Etapa 3) del Ejemplo 4, 6,53 mg del compuesto del título se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco usando ácido (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (10 mg) y N-(4-amino-3-metil-fenil)pirrolidin-1-carboxamida (10 mg) obtenida en la (Etapa 2).

25 Ejemplo 76 Síntesis de 1-((3R)-1-acriloil-5-fluoropiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis de 1-bencil-4-(benciloxi)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo

- 30 A éter dietílico (400 ml), se le añadió clorhidrato de 4-(benciloxi)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo (4,57 g), y después se añadió trietilamina (2,98 g) en enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó en enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Después, se añadieron a la misma bromuro de bencilo (5,04 g) y trietilamina (2,98 g), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La suspensión obtenida se filtró, y después, el filtrado se lavó con agua y una solución salina saturada, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después de la concentración, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 4,57 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

(Etapa 2) Síntesis de ((2S,4R)-metil 1-bencil-4-(benciloxi)pirrolidin-2-il)metanol

- 40 Se suspendió hidruro de litio y aluminio (1,99 g) en THF (100 ml). A la suspensión, se le añadió una solución de 1-bencil-4-(benciloxi)pirrolidin-2-carboxilato de (2S, 4R)-metilo (11,4 g) en THF (65 ml) en enfriamiento con hielo. La mezcla se mantuvo agitándose en enfriamiento con hielo durante 1 hora, y después, se añadió a la misma decahidrato de sulfato sódico (20 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, se añadió a la misma decahidrato de sulfato sódico anhidro (20 g) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Además, se añadió a la misma sulfato sódico anhidro (20 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos, después se filtró a través de celite y se concentró para obtener un residuo en un forma oleosa de color amarillo. Este residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 9,16 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

(Etapa 3) Síntesis de (3R)-1-bencil-3-(benciloxi)-5-fluoropiperidina

- 50 A una solución de ((2S,4R)-metil 1-bencil-4-(benciloxi)pirrolidin-2-il)metanol (9,16 g) en THF, se le añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (6,95 g) en enfriamiento con hielo, y después, la mezcla se mantuvo agitándose durante 1 hora. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió a la misma una solución acuosa, saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. Después, el extracto se lavó con una solución salina saturada, se secó usando sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 6,08 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

(Etapa 4) Síntesis de (5R)-*terc*-butil-3-fluoro-5-hidroxipiperidin-1-carboxilato

- 60 Se disolvieron (3R)-1-bencil-3-(benciloxi)-5-fluoropiperidina (6,08 g) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,88 g) en etanol (120 ml). Después, a la solución se le añadió hidróxido de paladio-carbono activado (900 mg) y la mezcla se agitó durante 2 días en una atmósfera de hidrógeno. La suspensión se filtró a través de celite y después se concentró, y el residuo se suspendió y se lavó usando hexano para obtener 3,98 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

(Etapa 5) Síntesis de (5S)-*terc*-butil-3-fluoro-5-((4-nitrobenzoil)oxi) piperidin-1-carboxilato

Se disolvieron (5R)-*terc*-butil-3-fluoro-5-hidroxipiperidin-1-carboxilato (1,0 g), ácido 4-nitrobenzoico (1,14 g) y trifetilfosfina (1,79 g) en tolueno (100 ml). Después, a la solución se le añadió bis(2-metoxietil)azodicarboxilato (1,60 g) en enfriamiento con hielo. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, después se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y una solución salina saturada, después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 1,26 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

(Etapa 6) Síntesis de (5S)-*terc*-butil-3-fluoro-5-hidroxipiperidin-1-carboxilato

Se disolvió (5S)-*terc*-butil-3-fluoro-5-((4-nitrobenzoil)oxi)piperidin-1-carboxilato (1,26 g) en una solución mezcla de THF (7 ml) y metanol (7 ml). A la solución, se le añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (1,4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y después, el disolvente orgánico se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con éter dietílico, después se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (0,69 g) en forma de un sólido incoloro.

(Etapa 7) Síntesis de (3R)-*terc*-butil-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-5-fluoropiperidin-1-carboxilato

El compuesto del título (0,33 g) se obtuvo en forma de un compuesto de color pardo claro usando (5S)-*terc*-butil-3-fluoro-5-hidroxipiperidin-1-carboxilato (0,69 g) en lugar de (S)-N-Boc-3-piperidinol en la (Etapa 1) y la (Etapa 2) del Ejemplo de referencia 1.

(Etapa 8) Síntesis de ácido 4-amino-1-((3R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-fluoropiperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico

Se añadieron (3R)-*terc*-butil-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-5-fluoropiperidin-1-carboxilato (0,300 g), trietilamina (0,32 g) y un complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (0,052 g) a metanol (5 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora a 4,5 atm en monóxido de carbono y después se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo). El sólido obtenido se disolvió en metanol (5 ml). A la solución, se le añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (0,64 ml), y después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, se añadió a la misma, una solución acuosa 5 N de ácido clorhídrico (0,65 ml), seguido de la extracción con cloroformo. Después, el extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (0,21 g) en forma de un sólido incoloro.

(Etapa 9) Síntesis del Ejemplo compuesto 76

Se disolvieron ácido 4-amino-1-((3R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-fluoropiperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (35 mg), 2-(4-amino-3-clorofenil)-N,N-dimetilacetamida (23 mg) obtenida en la (Etapa 2) del Ejemplo 6 y diisopropiletilamina (23 mg) en DMF (1 ml). A la solución, se le añadió HATU (52 mg) y la mezcla se agitó durante 2 días. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y después se purificó por purificación HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)).

El aceite incoloro obtenido se disolvió en metanol (2 ml). A la solución, se le añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la concentración, se disolvieron el sólido de color amarillo obtenido y diisopropiletilamina (0,039 g) en cloroformo (5 ml). A la solución, se le añadió una solución de cloroformo que contenía cloruro de acrilóilo (5 mg) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La solución se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, se concentró y después se suspendió en hexano/acetato de etilo, y la suspensión se filtró y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (25 mg) en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 77 Síntesis de 1-((3R)-1-acrilóil-5-fluoropiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2, 3-dimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

De acuerdo con la (Etapa 9) del Ejemplo 76, el compuesto del título (21 mg) se obtuvo en forma de un sólido incoloro usando 2-(4-amino-2,3-dimetilfenil)-N,N-dimetilacetamida (22 mg) sintetizada en la (Etapa 3) del Ejemplo 13 en lugar de 2-(4-amino-3-clorofenil)-N,N-dimetilacetamida.

Ejemplo 78 Síntesis de 1-((3R,5S)-1-acrilóil-5-metilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(2-cloro-4-(2-dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

(Etapa 1) Síntesis de 4-(3-yodo-4-((trifenilfosforanilidene)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de (2S,4R)-*terc*-butilo

Se disolvieron (2S,4S)-4-hidroxi-2-metil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,30 g), trifenilfosfina y 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en THF (7 ml). A la solución, se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,443 ml) en enfriamiento con hielo. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después, se añadió a la misma, THF (10 ml). Después de agitarse durante una noche, además se añadieron a la misma, trifenilfosfina (0,117 g) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,089 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora. Después de la concentración de la solución, el residuo se suspendió en acetato de etilo y se retiró la materia insoluble resultante. Después, el filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0,387 g) en forma de un producto amorfo incoloro.

10 (Etapa 2) Síntesis de 4-(3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de (2S,4R)-*terc*-butilo

Se disolvió 4-(3-yodo-4-((trifenilfosforanilidene)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de (2S,4R)-*terc*-butilo (0,37 g) sintetizado en la (Etapa 1) en ácido trifluoroacético (5 ml) y la solución se agitó durante una noche. Después de la concentración, se añadieron cloroformo y agua al residuo, y después, la mezcla se hizo básica usando hidróxido sódico 5 N, seguido de la extracción con cloroformo/metanol. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El sólido incoloro obtenido se disolvió en cloroformo (5 ml). A la solución, se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,126 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener el compuesto del título (0,23 g) en forma de un sólido incoloro.

20 (Etapa 3) Síntesis de ácido 4-amino-1-((3R,5S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico

25 De acuerdo con la (Etapa 8) del Ejemplo 76, el compuesto del título (0,138 g) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo usando 4-(3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de (2S,4R)-*terc*-butilo (0,23 g) obtenido en la (Etapa 2) en lugar de (3R)-*terc*-butil-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-5-fluoropiperidin-1-carboxilato.

30 (Etapa 4) Síntesis del Ejemplo compuesto 78

35 De acuerdo con la (Etapa 9) del Ejemplo 76, el compuesto del título (23 mg) se obtuvo en forma de un sólido incoloro usando ácido 4-amino-1-((3R,5S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (35 mg) y 2-(4-amino-3-clorofenil)-N,N-dimetilacetamida (24 mg) obtenida en la (Etapa 2) del Ejemplo 6 en lugar de ácido 4-amino-1-((3R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-fluoropiperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico.

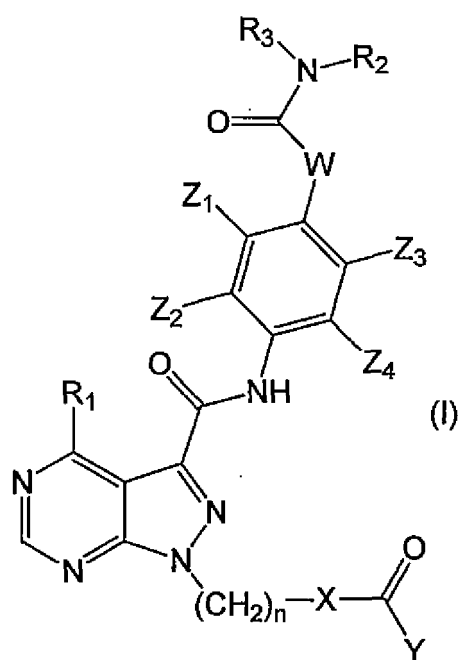
Ejemplo 79 Síntesis de 1-((3R,5S)-1-acriloil-5-metilpirrolidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-dimetilamino)-2-oxoetil)-2,3-dimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

40 De acuerdo con la (Etapa 9) del Ejemplo 76, el compuesto del título (36 mg) se obtuvo en forma de un sólido incoloro usando ácido 4-amino-1-((3R,5S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (35 mg) y 2-(4-amino-2,3-dimetilfenil)-N,N-dimetilacetamida (24 mg) sintetizada en la (Etapa 3) del Ejemplo 13 en lugar de ácido 4-amino-1-((3R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-fluoropiperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico.

45 Compuesto de ejemplo comparativo 1 Síntesis de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

50 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco por síntesis de acuerdo con el método del folleto de la Publicación internacional n.º WO 2015/022926.

En los sucesivos en el presente documento, se muestra a continuación una lista de los Ejemplos de compuestos 1 a 79 y el Ejemplo comparativo de compuestos 1.




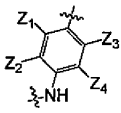
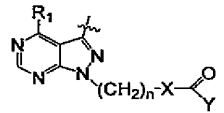
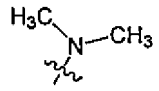
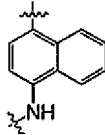
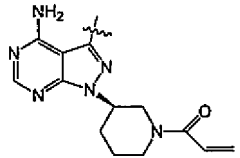
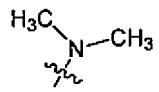
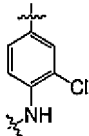
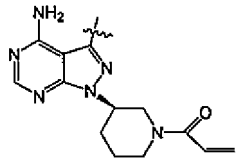
[Tabla 1]

		W			RMN	masa
1		CH2			RMN 1H (DMSO-D6) $\delta$ : 1,53-1,67 (m, 1,0H), 1,93-2,03 (m, 1,0H), 2,15-2,52 (m, 5,0H), 2,85 (s, 3,0H), 3,03 (s, 3,0H), 3,14-3,89 (m, 2,0H), 3,78 (s, 2,0H), 4,00-4,87 (m, 3,0H), 5,58-5,71 (m, 1,0H), 6,00-6,17 (m, 1,0H), 6,68-6,92 (m, 1,0H), 7,20 (s, 1,0H), 7,68-7,76 (m, 1,0H), 8,15 (s, 1,0H), 8,27 (s, 1,0H), 8,48 (s, 1,0H), 10,02-10,22 (m, 1,0H).	569,2


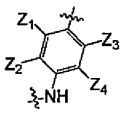
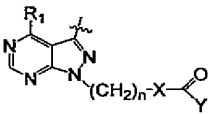
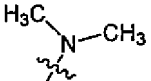
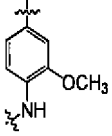
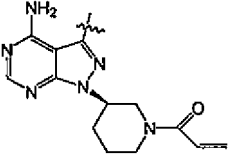
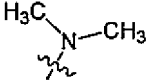
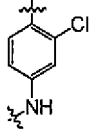
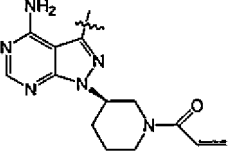
(continuación)

		W			RMN	masa
2		CH2			RMN 1H (400 MHz, CDCl3) Desplazamiento 1,63-1,85 (m, 1H), 1,95-2,10 (m, 1H), 2,16-2,41 (m, 5H), 3,01 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,18-3,78 (m, 3H), 3,95-4,30 (m, 1H), 4,41-5,02 (m, 2H), 5,61-5,78 (m, 1H), 6,29 (dd, J = 15,85, 7,07 Hz, 1H), 6,40-6,72 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 8,21-8,43 (m, 2H), 8,80 (d a, J = 8,00 Hz, 1H), 9,43 (s, 1H)	525,3
3		CH2			RMN 1H (400 MHz, CDCl3) Desplazamiento 1,15-1,48 (m, 1H), 1,64-1,87 (m, 1H), 1,98-2,18 (m, 1H), 2,26-2,34 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,22-3,56 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,96-4,63 (m, 1H), 4,78-5,04 (m, 1H), 5,60-5,84 (m, 1H), 6,23-6,73 (m, 3H), 7,00-7,18 (m, 1H), 8,10-8,44 (m, 2H), 8,82 (d a, J = 11,00 Hz, 1H), 9,63 (s, 1H)	525,3
4		CH2			RMN 1H (400 MHz, DMSO) Desplazamiento 1,58 (s a, 1H), 1,95 (s a, 1H), 2,12-2,25 (m, 4H), 2,29 (s a, 1H), 2,81 (d, J = 3,42 Hz, 3H), 2,99 (d, J = 4,10 Hz, 3H), 3,63 (s a, 2H), 4,09 (s a, 1H), 4,50 (s a, 1H), 4,70 (s a, 1H), 5,68 (s a, 1H), 6,00-6,12 (m, 1H), 6,82 (s a, 1H), 7,03-7,14 (m, 2H), 7,37 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,53 (s a, 1H), 10,01 (s a, 1H)	491,3

(continuación)

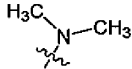
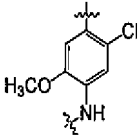
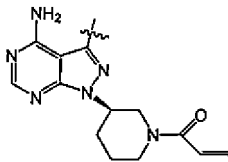
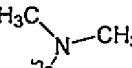
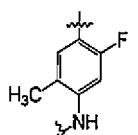
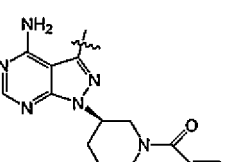
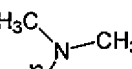
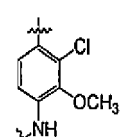
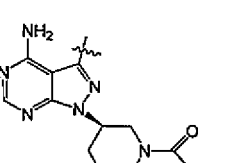
		W			RMN	masa
5		CH2			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,59 (s a, 1H), 1,96 (s a, 1H), 2,21 (s a, 1H), 2,38 (s a, 1H), 2,50 (s, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,02 (s., 3H), 3,83 (s a, 1H), 4,06 (s a, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,26 (s a, 1H), 4,77 (s a, 1 H), 5,58-5,70 (m, 1H), 6,09 (d, J = 16,40 Hz, 1H), 6,61-6,94 (m, 1H), 7,35 (d, J = 7,52 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,88 Hz, 3H), 7,83-7,99 (m, 2H), 8,04 (s a, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,50 (s a, 1H), 10,42-10,80 (m, 1H)	527,3
6		CH2			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,53-1,70 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 1H), 2,14-2,37 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,18-3,40 (m, 1H), 3,68- 3,80 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 4,02-4,57 (m, 2H), 4,69- 4,81 (m, 1H), 5,56-5,71 (m, 1H), 6,03-6,14(m, 1H), 6,66-6,93 (m, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,38-7,46 (m, 1H), 7,74-7,82 (m, 1H), 8,19 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,42 (s a, 1H), 10,13 (s a, 1H)	511,2

(continuación)

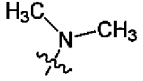
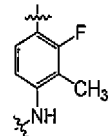
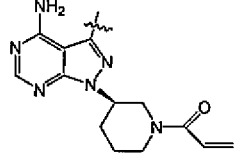
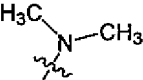
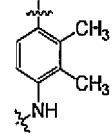
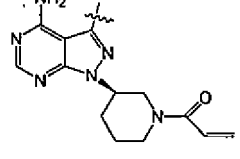
		W			RMN	masa
7		CH2			RMN 1H (400 MHz, DMSO) Desplazamiento 1,60 (s a, 1H), 1,95 (s a, 1H), 2,18 (s a, 1H), 2,27 (d, J=14,35 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,79 (s a, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,99 (d, J = 7,52 Hz, 1H), 4,13-4,48 (m, 1H), 4,73 (s a, 1H), 5,48-5,69 (m, 1H), 5,98-6,10 (m, 1H), 6,57-6,87 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 8,15 (s a, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,48 (s a, 1H), 9,61 (s a, 1H)	507,3
8		CH2			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 2,15 (s a, 1H), 2,37-2,55 (m, 1H), 2,73 (s a, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,32 (s, 3H), 4,64 (s a, 2H), 4,70-5,16 (m, 2H), 5,18-5,44 (m, 1H), 6,27 (s a, 1H), 6,66 (s a, 1H), 7,41 (s a, 1H), 7,84 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,88 Hz, 1H), 8,53 (s a, 1H), 8,67-8,77 (m, 2H), 8,83 (s, 1H), 8,97 (s a, 1H), 10,79-11,13 (m, 1H)	510,3



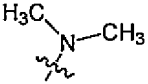
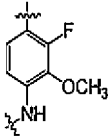
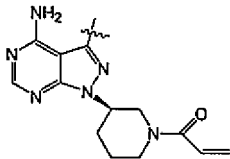
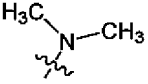
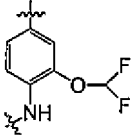
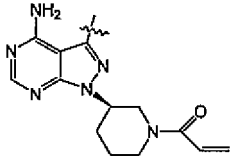
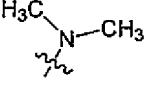
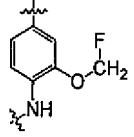
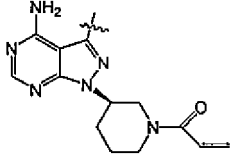
[Tabla 2]

9		CH2			RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) Desplazamiento 1,25 (d, J = 6,15 Hz, 1H), 1,55-1,74 (m, 1H), 1,99 (s, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,28 (s a, 1H), 2,83-2,90 (m, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,39-3,59 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,96-4,10 (m, 1H), 4,15-4,53 (m, 1H), 4,71-4,89 (m, 1H), 5,51-5,76 (m, 1H), 6,08 (s a, 1H), 6,59-6,99 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,40 (s a, 1H), 9,67 (s a, 1 H)	541,3
10		CH2			RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) Desplazamiento: 1,54-1,69 (m, 1H), 1,91-2,05 (m, 1H), 2,13-2,42 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,00-3,27 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,29-3,82 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 4,00-4,61 (m, 2H), 4,67-4,85 (m, 1 H), 5,54-5,73 (m, 1H), 6,03-6,16 (m, 1H), 6,66-6,91 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34-7,41 (m, 1H). 8,16 (s a, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,49 (s a, 1H), 10,00-10,10 (m, 1H)	509,3
11		CH2			RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) Desplazamiento 1,62 (s a, 1H), 2,02 (s a, 1H), 2,21 (s a, 1H). 2,29 (m, 1 H), 2,84 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,03 (s a, 1H), 4,19 (s a, 1H), 4,49 (d, J = 11,62 Hz, 1H), 4,76 (s a, 1H), 5,45-5,72 (m, 1H), 5,97-6,12 (m, 1H), 6,54-6,89 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,20 Hz, 1H). 8,20 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,37 (s a, 1H), 9,81 (s a, 1H)	541,3

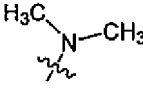
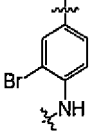
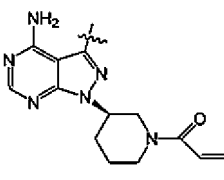
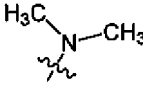
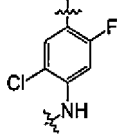
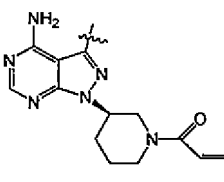
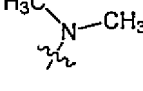
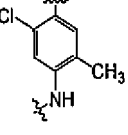
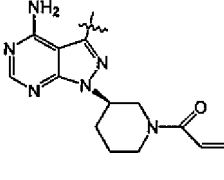
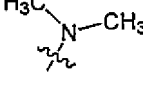
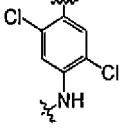
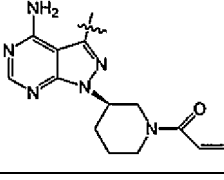
(continuación)

12		CH2			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) Desplazamiento 1,59 (s a, 1H), 1,94 (s a, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,18 (s a, 1H), 2,30 (s a, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 4,05 (d, J = 15,03 Hz, 1H), 3,78 (s a, 1H), 4,13-4,30 (m, 1H), 4,55 (d, J = 11,62 Hz, 1H), 4,74 (s a, 1H), 5,54-5,72 (m, 1H), 6,02-6,14 (m, 1H), 6,84 (s a, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,20 (s a, 1H), 8,09 (s a, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,48 (s a, 1H), 10,12-10,28 (m, 1H)</p>	509,3
13		CH2			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) Desplazamiento 1,52-1,69 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 1H), 2,06-2,41 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,99-3,24 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,29-3,85 (m, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,99-4,58 (m, 2H), 4,67-4,81 (m, 1H), 5,58-5,73 (m, 1H), 6,05-6,15 (m, 1H), 6,71-6,96 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 8,09 (s a, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,60 (s a, 1H), 10,11-10,24 (m, 1H).</p>	505,3

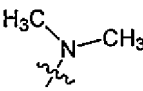
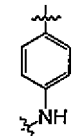
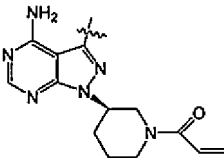
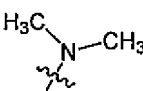
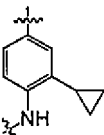
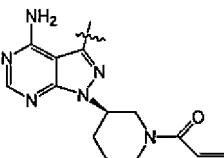
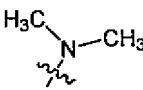
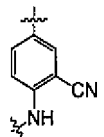
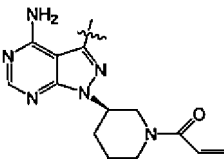
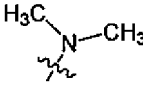
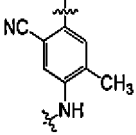
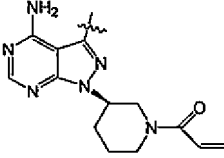
(continuación)

14		CH2			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) Desplazamiento 1,62 (s a, 1H), 2,02 (s a, 1H), 2,21 (s a, 1H), 2,27 (s a, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,78 (m., 1H), 3,94 (s., 3H), 4,04 (d, J = 19,82 Hz, 2H), 4,17 (s a, 1H), 4,45 (s a, 1H), 4,52-4,56 (m, 1H), 4,52-4,57 (m, 1H), 4,71-4,87 (m, 1H), 5,38-5,77 (m, 1H), 5,98-6,11 (m, 1H), 6,51-6,90 (m, 1H). 6,98 (t, J = 7,86 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 8,18 (s a, 1H). 8,27 (s, 1H), 8,40 (s a, 1H), 9,80 (s a, 1H)</p>	525,3
15		CH2			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO) Desplazamiento 1,60 (s a, 1H), 1,96 (s a, 1H), 2,19 (s a, 1H), 2,26 (s a, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,95-4,18 (m, 1H), 4,19-4,54 (m, 1H), 4,77 (s a, 1H), 5,52-5,70 (m, 1H), 6,01-6,12 (m, 1H), 6,81 (d, J = 10,25 Hz, 1H), 7,12-7,21 (m, 3H), 7,87 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 8,16 (s a, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,39 (s a, 1H), 9,87 (s a, 1H)</p>	543,3
16		CH2			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO) Desplazamiento 1,60 (s a, 1H), 1,96 (s, 1H), 2,19 (s a, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,98-3,03 (m, 3H), 3,63-3,75 (m, 2H), 3,80 (s a, 1H), 4,00 (d, J = 7,52 Hz, 1H), 4,12-4,52 (m, 1H), 4,70-4,88 (m, 1H), 5,49-5,73 (m, 1H), 5,83 (s a, 1H), 5,94-6,12 (m, 2H), 6,59-6,91 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,97 (s a, 1H). 8,17 (s a, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,44 (s a, 1H), 9,73 (d, J = 15,72 Hz, 1H)</p>	525,3

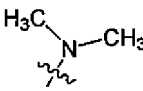
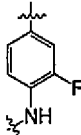
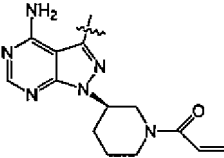
[Tabla 3]

17		CH2			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,59 (s a, 1H), 1,96 (s a, 1H), 2,18 (s a, 1H), 2,29 (s a, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,01 (s, 4H), 3,13 (d, J = 5,47 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,02 (s a, 1H), 4,15 (s a, 1H), 4,50 (d, J = 12,98 Hz, 1H), 4,74 (s a, 1H), 5,51-5,69 (m, 1H), 6,08 (d, J = 15,72 Hz, 1H), 6,83 (s a, 1H), 7,26 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,79 (s a, 1H), 8,09-8,19 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,38 (s a, 1H), 10,05 (s, 1H)	555,2
18		CH2			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,51-1,74 (m, 1H), 1,98 (d, J = 12,10 Hz, 1H), 2,12-2,38 (m, 2H), 2,78-2,92 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,98-4,56 (m, 2H), 4,75 (s a, 1H), 5,52-5,73 (m, 1H), 5,97-6,24 (m, 1H), 6,62-6,99 (m, 1H), 7,49 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 10,63 Hz, 1H), 8,17-8,39 (m, 3H), 10,11 (s, 1H)	529,3
19		CH2			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,07-1,37 (m, 1H), 1,47-1,69 (m, 1H), 1,88-2,03 (m, 1H), 2,11-2,30 (m, 5H), 2,83 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,94-4,58 (m, 3H), 4,64-4,86 (m, 1H), 5,50-5,74 (m, 1H), 5,89-6,21 (m, 1H), 6,57-6,90 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,56 (d, J = 10,93 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,45 (s a, 1H), 10,05 (d, J = 38,30 Hz, 1H)	525,3
20		CH2			Sin datos	545,2

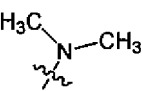
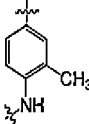
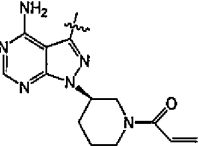
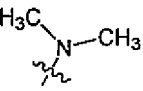
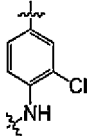
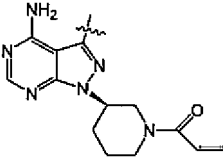
(continuación)

21		O			Sin datos	479,3
22		CH2			RMN 1H (DMSO-D6) δ: 0,56-0,71 (m, 2,0H), 0,91-1,05 (m, 2,0H), 1,54-1,71 (m, 1,0H), 1,90-2,06 (m, 2,0H), 2,16-2,34 (m, 2,0H), 2,82 (s, 3,0H), 3,00 (s, 3,0H), 3,14-3,84 (m, 2,0H), 3,65 (s, 2,0H), 4,00-4,91 (m, 3,0H), 5,56-5,71 (m, 1,0H), 5,96-6,18 (m, 1,0H), 6,62-6,91 (m, 1,0H), 7,00 (s, 1,0H), 7,06-7,12 (m, 1,0H), 7,74-7,81 (m, 1,0H), 8,21 (s, 1,0H), 8,28 (s, 1,0H), 8,57 (s, 1,0H), 9,98-10,11 (m, 1,0H).	517,3
23		CH2			RMN 1H (DMSO-D6) δ: 1,49-1,69 (m, 1,0H), 1,86-2,03 (m, 1,0H), 2,16-2,53 (m, 2,0H), 2,84-3,85 (m, 2,0H), 2,84 (s, 3,0H), 3,04 (s, 3,0H), 3,80 (s, 2,0H), 4,04-4,87 (m, 3,0H), 5,60-5,78 (m, 1,0H), 6,01-6,20 (m, 1,0H), 6,73-6,92 (m, 1,0H), 7,54-7,64 (m, 2,0H), 7,72 (s, 1,0H), 8,18 (s, 1,0H), 8,29 (s, 1,0H), 8,37 (s, 1,0H), 10,79 (s, 1,0H).	502,3
24		CH2			RMN 1H (DMSO-D6) δ: 1,58-1,67 (m, 1,0H), 1,93-2,04 (m, 1,0H), 2,12-2,46 (m, 5,0H), 2,85 (s, 3,0H), 2,96-3,81 (m, 2,0H), 3,09 (s, 3,0H), 3,89 (s, 2,0H), 4,06-4,80 (m, 3,0H), 5,56-5,74 (m, 1,0H), 6,04-6,16 (m, 1,0H), 6,67-6,94 (m, 1,0H), 7,36 (s, 1,0H), 7,85-7,91 (m, 1,0H), 8,16 (s, 1,0H), 8,27 (s, 1,0H), 8,46 (s, 1,0H), 10,15-10,38 (m, 1,0H).	516,3

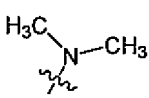
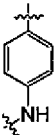
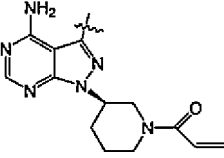
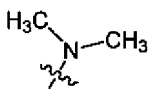
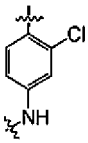
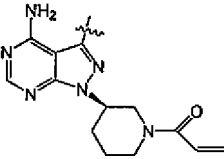
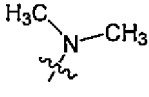
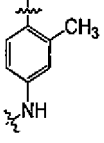
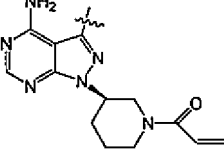
(continuación)

25		CH2			<p>RMN 1H (DMSO-D6)  <math>\delta</math>: 1,56-1,63 (m, 1,0H), 1,92-1,96 (m, 1,0H), 2,14-2,36 (m, 2,0H), 2,82 (s, 3,0H), 2,88-3,75 (m, 2,0H), 3,02 (s, 3,0H), 3,72 (s, 2,0H), 4,00-4,80 (m, 3,0H), 5,54-5,74 (m, 1,0H), 6,01-6,14 (m, 1,0H), 6,70-6,88 (m, 1,0H), 7,07 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1,0H), 7,16 (dd, J = 11,7, 1,3 Hz, 1,0H), 7,53-7,60 (m, 1,0H), 8,12 (s, 1,0H), 8,26 (s, 1,0H), 8,43 (s, 1,0H), 10,20-10,15 (m, 1,0H).</p>	495,3
----	---	-----	---	--	--	-------

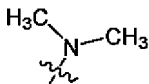
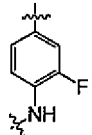
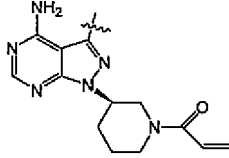
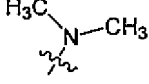
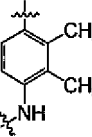
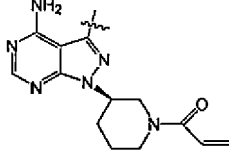
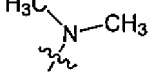
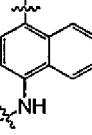
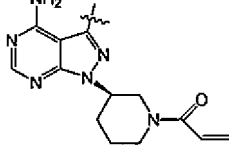
[Tabla 4]

26		O			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 0,03 (s a, 1H), 1,57 (s a, 1H), 1,96 (s a, 1H), 2,22 (s a, 3H), 2,26-2,29 (m, 1H), 2,88 (s a, 3H), 3,01 (s a, 3H), 3,78 (s a, 1H), 4,03 (s a, 1H), 4,14 (s a, 1H), 4,21 (s a, 1H), 4,50 (s a, 1H), 4,73 (s a, 1H), 5,52-5,73 (m, 1H), 5,58 (s a, 1H), 5,68 (s a, 1H), 5,97- 6,15 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,64-6,89 (m, 1H), 6,69 (s a, 1H), 6,83 (s a, 1H), 6,96 (s a, 1H), 7,03 (s a, 1H), 7,40 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,51 (s a, 1H), 9,98- 10,14 (m, 1H), 10,01 (s a, 1H), 10,09 (s a, 1H)</p>	493,3
27		O			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,59 (s a, 1H), 1,94 (s a, 1H), 2,18 (s a, 1H), 2,29 (s a, 1H), 2,89 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,74 (s a, 1H), 4,04 (s a, 1H), 4,54 (s a, 1H), 4,74 (s a, 1H), 5,53-5,70 (m, 1H), 6,08 (d, J = 14,35 Hz, 1H), 6,62-6,88 (m, 1H), 7,17 (dd, J = 8,54, 2,39 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,73 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,88 Hz, 1H), 8,13 (s a, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,38 (s a, 1H), 10,16 (s a, 1H)</p>	513,2

(continuación)

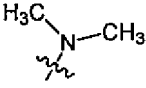
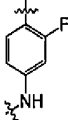
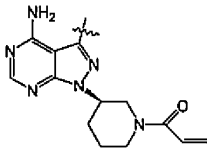
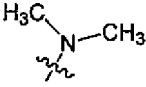
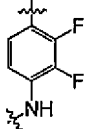
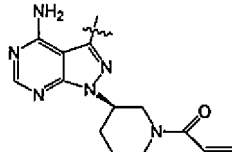
28		CH2			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,59 (s a, 1H), 1,90 (s a, 1H), 2,15 (s a, 1H), 2,29 (s a, 1H), 2,81 (d, J = 4,10 Hz, 3H), 2,99 (d, J=4,10 Hz, 4H), 3,64 (s a, 2H), 3,82 (s a, 1H), 3,96-4,14 (m, 1H), 4,14-4,59 (m, 1H), 4,63-4,86 (m, 1H), 5,53-5,79 (m, 1H), 6,09 (s a, 1H), 6,65-6,92 (m, 1H), 7,21 (s a, 2H), 7,71 (s a, 2H), 8,10 (s a, 1H), 8,22 (d, J = 15,03 Hz, 1H), 8,49 (s a, 1H), 10,09-10,38 (m, 1H)	477,3
29		O			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,57 (s a, 1H), 1,90 (s a, 1H), 2,15 (s a, 1H), 2,29 (s a, 1H), 2,90 (s a, 3H), 3,05 (s a, 4H), 3,79 (s a, 1H), 4,06 (s a, 1H), 4,22 (s a, 1H), 4,53 (s a, 1H), 4,70 (s a, 1H), 5,55-5,71 (m, 1H), 6,09 (s a, 1H), 6,85 (s a, 1H), 7,31 (s a, 1H), 7,78 (d, J = 6,83 Hz, 1H), 8,04 (s a, 1H), 8,14 (s a, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,37 (s a, 1H), 8,43 (s a, 1H), 10,32-10,67 (m, 1H)	513,2
30		O			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,58 (s a, 1H), 1,90 (s a, 1H), 2,12 (s a, 4H), 2,28 (s a, 1H), 2,89 (s a, 3H), 3,05 (s a, 3H), 3,75-3,91 (m, 1H), 3,97-4,26 (m, 2H), 4,42-4,58 (m, 1H), 4,63-4,85 (m, 1H), 5,51-5,78 (m, 1H), 6,09 (s a, 1H), 6,63- 6,93 (m, 1H), 7,05 (s a, 1H), 7,61 (s a, 1H), 7,69 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,47 (s a, 1H), 10,03-10,46 (m, 1H)	493,3

(continuación)

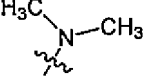
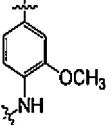
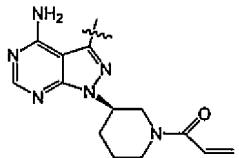
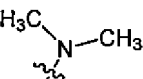
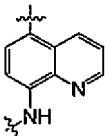
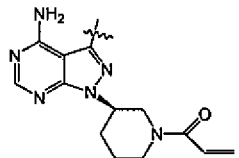
31		O			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,58 (s a, 1H), 1,91 (s a, 1H), 2,16 (s a, 1H), 2,30 (s a, 1H), 2,89 (s a, 4H), 3,02 (s a, 3H), 3,72 (s a, 1H), 4,07 (s a, 1H), 4,25 (s a, 1H), 4,55 (s a, 1H), 4,73 (s a, 1H), 5,56-5,71 (m, 1H), 6,11 (s a, 1H), 6,66-6,88 (m, 1H), 7,01 (d, J = 6,15 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,88 Hz, 1H), 7,60 (s a, 1H), 8,10 (s a, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,43 (s a, 1H), 10,26 (s a, 1H)</p>	497,3
32		O			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,57 (s a, 1H), 1,94 (s a, 1H), 2,05 (s a, 3H), 2,12 (s a, 4H), 2,30 (s a, 1H), 2,89 (s a, 3H), 3,06 (s a, 3H), 3,76 (s a, 1H), 4,02 (s a, 1H), 4,18 (s a, 1H), 4,53 (s a, 1H), 4,74 (s a, 1H), 5,51-5,70 (m, 1H), 6,07 (s a, 1H), 6,63-6,86 (m, 1H), 6,91 (d, J = 7,52 Hz, 1H), 7,19 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,54 (s a, 1H), 10,08-10,25 (m, 1H)</p>	507,3
33		O			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,60 (s a, 1H), 1,96 (s a, 1H), 2,21 (s a, 1H), 2,96 (s a, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,76-3,91 (m, 1H), 3,97-4,39 (m, 2H), 4,49-4,64 (m, 1H), 4,75 (s a, 1H), 5,50-5,80 (m, 1H), 6,10 (d, J = 16,40 Hz, 1H), 6,60-6,95 (m, 1H), 7,32 (d, J = 7,52 Hz, 1H), 7,60 (s a, 4H), 7,93 (s a, 3H), 8,05 (s a, 1H), 8,26 (s a, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,47 (s a, 1H), 10,57-10,83 (m, 1H)</p>	529,3



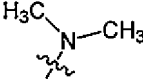
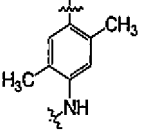
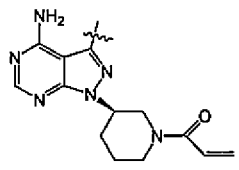
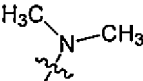
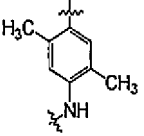
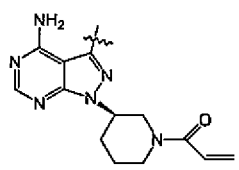
[Tabla 5]

34		O			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,57 (s a, 1H), 1,90 (s a, 1H), 2,15 (s a, 1H), 2,29 (s a, 1H), 2,89 (s, 3H), 3,03 (s, 4H), 3,81 (s a, 1H), 4,05 (d, J=12,98 Hz, 1H), 4,12-4,27 (m, 1H), 4,54 (d, J = 10,93 Hz, 1H), 4,70 (s a, 1H), 5,55-5,71 (m, 1H), 6,10 (d, J = 14,35 Hz, 1H), 6,64-6,88 (m, 1H), 7,27 (t, J = 8,54 Hz, 1H). 7,62 (d, J = 8,88 Hz, 1H). 7,85 (d, J = 12,30 Hz, 1H), 8,14 (s a, 1H). 8,25 (s, 1H), 8,40 (d, J = 16,40 Hz, 1H), 10,35-10,59 (m, 1H)	497,3
35		O			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,58 (s a, 1H), 1,92 (s a, 1H), 2,17 (s a, 1H), 2,30 (s a, 1H), 2,50 (s, 2H), 2,91 (s, 4H), 3,05 (s, 4H), 3,71 (s a, 1H), 4,05 (s a, 1H), 4,22-4,64 (m, 2H), 4,71 (s a, 1 H), 5,64 (d, J = 17,77 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 17,77 Hz, 1H). 6,64-6,91 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,40 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 10,33-10,67 (m, 1H)	515,3

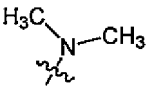
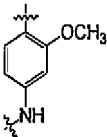
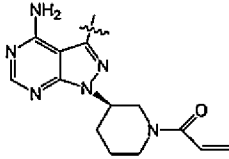
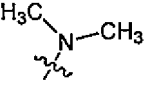
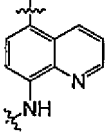
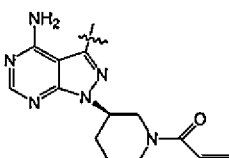
(continuación)

36		O			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO) Desplazamiento 1,21 (s a, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,96 (s a, 1H), 2,12-2,35 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,79 (s a, 1H), 3,84- 3,90 (m, 3H), 3,99 (d, J = 11,62 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 12,30 Hz, 0,5H), 4,19 (d, J = 12,98 Hz, 0,5H), 4,76 (s a, 1H), 5,65 (d, J = 10,25 Hz, 1H), 5,99-6,10 (m, 1H). 6,58-6,88 (m, 2H), 6,92 (d, J = 2,73 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,88 Hz, 1H), 8,15 (s a, 1H), 8,22-8,28 (m, 1H), 8,46 (s a, 1H), 9,62 (s a, 1H)</p>	509,3
37		O			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,66 (s a, 1H), 1,97-2,17 (m, 1H), 2,25 (s a, 1H), 2,28-2,38 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 3,12-3,22 (m, 5H), 3,76-4,17 (m, 2H), 4,20- 4,51 (m, 1H), 4,80 (s a, 1H), 5,51-5,61 (m, 1H), 6,04 (d, J = 15,03 Hz, 1H), 6,61-6,88 (m, 1H). 7,44 (d, J = 8,88 Hz, 1H). 7,72 (dd, J = 8,54, 4,44 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 8,50 (s a, 1H). 8,72 (d, J = 8,88 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 3,42 Hz, 1H), 11,34 (s a, 1H)</p>	530,3

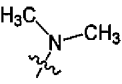
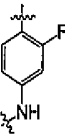
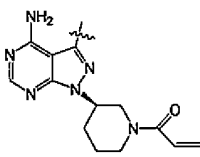
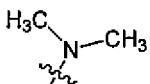
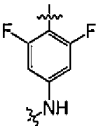
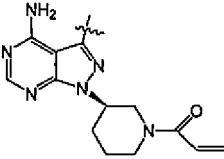
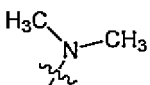
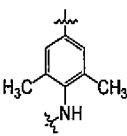
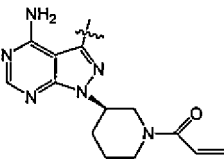
(continuación)

38		O			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,57 (s a, 1H), 1,94 (s a, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,18 (s, 4H), 2,29 (s a, 1H), 2,89 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,77 (s a, 1H), 3,97- 4,35 (m, 2H), 4,52 (d, J = 10,93 Hz, 1H), 4,71 (s a, 1H), 5,52-5,70 (m, 1H), 6,00-6,12 (m, 1H), 6,60- 6,88 (m, 1H), 6,96 (s,1H), 7,30 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,52 (s a, 1H), 9,91-10,09 (m, 1H)	507,3
39		CH2			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,58 (s a, 1H), 1,96 (s a, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,16 (s, 2H), 2,23 (s, 1H). 2,29 (s a, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,77 (s a, 1H), 3,97-4,36 (m, 2H), 4,49 (s a, 1H), 4,77 (s a, 1H), 5,50-5,70 (m, 1H), 5,99- 6,12 (m, 1H). 6,83 (s,1H), 6,94 (s, 1H), 7,23 (s a, 1H), 8,10 (s a, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,57 (s a, 1H), 9,83-10,02 (m, 1H)	505,3

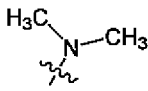
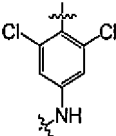
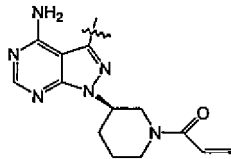
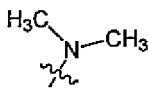
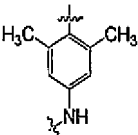
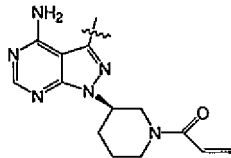
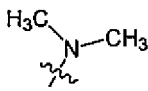
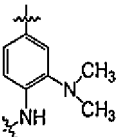
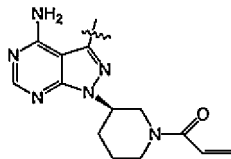
(continuación)

40		CH2			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,57 (s a, 1H), 1,87 (d, J = 19,13 Hz, 1H), 2,15 (s a, 1H), 2,29 (s a, 1 H), 2,80 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,84 (s a, 1H), 3,99-4,30 (m, 3H), 4,51 (s a, 1H), 4,70 (s a, 1H), 5,56-5,71 (m, 1H), 6,10 (d, J=13,67 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,88 Hz, 1H), 7,02-7,07 (m, J = 8,20 Hz, 1H), 7,36-7,42 (m, J = 8,20 Hz, 1H), 7,47 (s a, 1H), 8,08-8,19 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,49 (s a, 1H), 10,06-10,30 (m, 1H)</p>	507,3
41		CH2			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,66 (s a, 1H), 2,00-2,17 (m, 1H), 2,25 (s a, 1H), 2,29-2,44 (m, 1 H), 2,83 (s, 3H), 3,09-3,17 (m, 3H), 3,33-3,55 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 4,21-4,51 (m, 1H), 4,81 (s a, 1H), 5,51-5,62 (m, 1H), 6,04 (d, J = 16,40 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 10,93 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,66 (dd, J=8,88, 4,10 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,88 Hz, 1H), 8,54 (s a, 1H), 8,66 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 4,10 Hz, 1H), 11,46 (s a, 1H)</p>	528,3

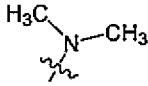
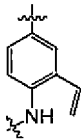
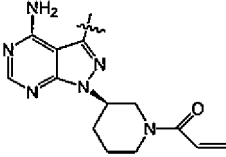
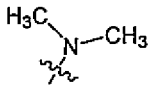
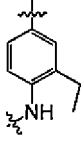
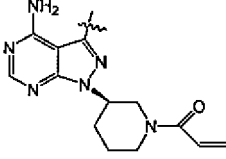
[Tabla 6]

42		CH2			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,56 (s a, 1H), 1,84 (s a, 1H), 2,14 (s a, 1H), 2,29 (s a, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,82 (s a, 1H), 4,09 (s a, 2H), 4,44-4,56 (m, 1H), 4,60- 4,85 (m, 1H), 5,49-5,75 (m, 1H), 6,10 (d, J = 13,67 Hz, 1H), 6,60- 6,95 (m, 1H), 7,22 (t, J = 8,20 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 11,62 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,40 (s a, 1H), 10,26-10,57 (m, 1H)	495,3
43		O			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,58 (s a, 1H), 1,91 (s a, 1H), 2,16 (s a, 1H), 2,21-2,44 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,79 (s a, 1H), 4,07 (d, J = 13,67 Hz, 1H), 4,24 (s a, 1H), 4,57 (d, J = 12,98 Hz, 1H), 4,71 (s a, 1H), 5,58-5,71 (m, 1H), 6,10 (d, J = 15,03 Hz, 1H), 6,78-6,89 (m, 1H), 7,75 (d, J = 9,57 Hz, 2H), 8,18 (s a, 1H), 8,26 (s a, 2H), 10,53-10,72 (m, 1H)	515,3
44		O			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,57 (s a, 1H), 1,95 (s a, 1H), 2,15 (s, 7H), 2,30 (s a, 1H), 2,88 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 4,04 m, 2H), 4,17 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,71 (s a, 1H), 5,66 (s a, 1H), 6,08 (d, J = 15,72 Hz, 1H), 6,64-6,85 (m, 1H), 6,87 (s, 2H), 8,02 (s a, 1H), 8,21 (d, J = 17,08 Hz, 2H), 8,55 (s a, 1H), 9,94-10,15 (m, 1H)	507,3

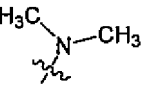
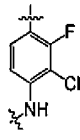
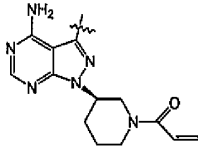
(continuación)

45		O			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,58 (s a, 1H), 1,89 (d, J = 10,93 Hz, 1H), 2,16 (s a, 1H), 2,22-2,43 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,77 (s a, 1H), 4,08 (s a, 1H), 4,24 (s a, 1H), 4,54 (s a, 1H), 4,70 (s a, 1H), 5,54-5,71 (m, 1H), 6,04-6,14 (m, 1H), 6,59-6,96 (m, 1H), 8,05 (s, 2H), 8,16 (s a, 1H), 8,26 (s a, 2H), 10,64 (s a, 1H)	547,2
46		O			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,57 (s a, 1H), 1,87 (d, J = 18,45 Hz, 1H), 2,09 (s, 7H), 2,19-2,41 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,76-3,89 (m, 1H), 4,06 (d, J = 4,78 Hz, 3H), 4,17 (s a, 1H), 4,43-4,61 (m, 1H), 4,64-4,87 (m, 1H), 5,68 (d, J = 10,25 Hz, 1H), 6,11 (d, J=15,03 Hz, 1H), 6,63-6,95 (m, 1H), 7,52 (s, 2H), 8,12 (s a, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,48 (s a, 1H), 10,04-10,27 (m, 1H)	507,3
47		CH2			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,56-1,81 (m, 1H), 2,08 (s a, 1H), 2,24 (d, J=4,78 Hz, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,84 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,95 (s a, 2H), 4,08 (s a, 2H), 4,31-4,50 (m, 1H), 4,71-4,96 (m, 1H), 5,40-5,75 (m, 1H), 5,89-6,15 (m, 1H), 6,47-6,93 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 8,12-8,24 (m, 3H), 8,30 (s, 1H), 8,52 (s a, 1H), 10,08 (s a, 1H)	520,3

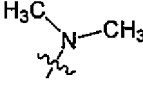
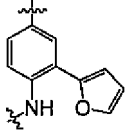
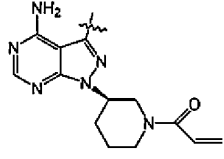
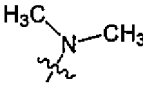
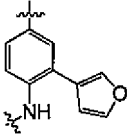
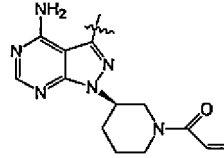
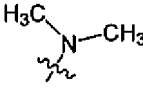
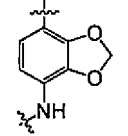
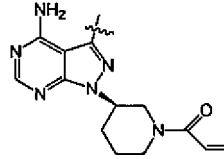
(continuación)

48		CH <sub>2</sub>			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) Desplazamiento 1,58 (s a, 1H), 1,93 (s a, 1H), 2,17 (s a, 1H), 2,29 (s a, 2H), 2,50 (s, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,02 (s, 4H), 3,70 (s, 4H), 4,07 (c, J = 5,01 Hz, 2H), 4,12-4,31 (m, 1H), 4,46-4,81 (m, 2H), 5,31 (d, J = 11,62 Hz, 1H), 5,53-5,67 (m, 1H), 5,75 (d, J = 17,08 Hz, 1H), 6,07 (s a, 1H), 6,80 (dd, J = 17,43, 11,28 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 6,15 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,04	503,3
49		CH <sub>2</sub>			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) Desplazamiento 1,11 (t, J = 7,52 Hz, 3H), 1,58 (s a, 1H), 1,94 (s a, 1H), 2,17 (s a, 1H), 2,29 (s a, 1H), 2,59 (c, J = 7,52 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,74-4,11 (m, 1H), 4,14-4,57 (m, 1H), 4,72 (s a, 1H), 5,50-5,75 (m, 1H), 5,99-6,12 (m, 1H), 6,84 (s a, 1H), 7,06 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,35 (s a, 1H), 7,98-8,12 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,52 (s a, 1H), 9,86-10,07 (m, 1H)	505,3

[Tabla 7]

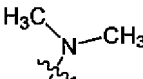
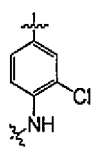
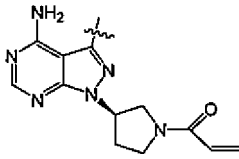
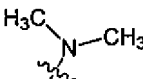
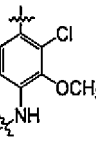
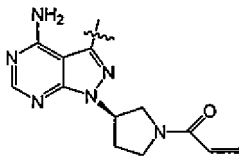
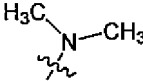
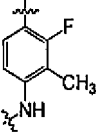
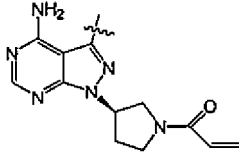
50		CH <sub>2</sub>			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) Desplazamiento 1,15- 1,36 (m, 1H), 1,45-1,69 (m, 1H), 1,86-2,04 (m, 1H), 2,15- 2,37 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,94-4,61 (m, 3H), 4,64-4,88 (m, 1H), 5,54-5,75 (m, 1H), 5,97-6,17 (m, 1H), 6,60-6,93 (m, 1H), 7,26 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 8,07-8,46 (m, 3H), 10,24 (s, 1H)	529,3
----	---	-----------------	---	--	--	-------

(continuación)

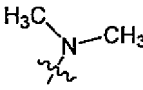
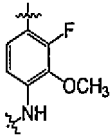
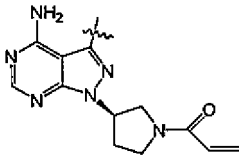
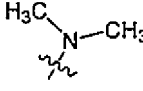
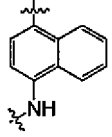
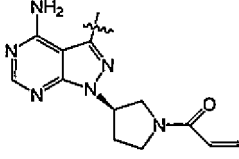
51		CH2			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,60 (s a, 1H), 1,96 (s a, 1H), 2,15-2,32 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,07 (s a, 2H), 4,17 (s a, 1H), 4,23-4,62 (m, 1H), 4,74 (s a, 1H), 5,49-5,70 (m, 1H), 5,99-6,12(m, 1H), 6,64 (s a, 1H), 6,65-6,83 (m, 1H), 6,88 (d, J = 2,73 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,89 (s a, 1H), 8,08-8,17 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,42 (s a, 1H). 10,32 (d, J = 12,98 Hz, 1H)</p>	543,3
52		CH2			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,57 (s a, 1H), 1,94 (d, J = 14,35 Hz, 1H), 2,08-2,28 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 4,05 (s a, 1H), 4,50 (d, J = 11,62 Hz, 1H), 4,71 (s a, 1H), 5,51-5,69 (m, 1H), 6,08 (d, J = 17,08 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 7,20 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,80 (s a, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,40 (s a, 1H), 9,92 (s a, 1H)</p>	543,3
53		CH2			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,08-1,35 (m, 1H), 1,49-1,71 (m, 1H), 1,86-2,02 (m, 1H), 2,08-2,38 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,68-4,61 (m, 3H), 4,64-4,90 (m, 1H), 5,58-5,81 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 6,71-6,89 (m, 1H), 6,97 (d, J = 7,52 Hz, 1H), 8,02-8,15 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,46 (s a, 1H), 10,10 (s a, 1H)</p>	521,3



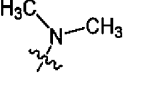
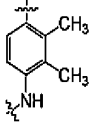
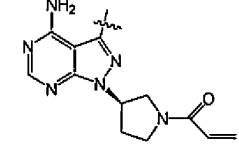
(continuación)

54		CH2			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 2,37-2,43 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,56-3,65 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,73- 3,85 (m, 1H), 3,86- 4,01 (m, 2H). 4,02- 4,16 (m, 1H), 5,44- 5,59 (m, 1H), 5,60- 5,72 (m, 1H), 6,07- 6,19 (m, 1H), 6,50- 6,70 (m, 1H). 7,16- 7,26 (m, 1H), 7,36- 7,44 (m, 1H), 7,82- 7,95 (m, 1H). 8,09- 8,20 (m, 1H), 8,23- 8,28 (m, 1H), 8,30- 8,43 (m, 1H), 9,88- 10,10 (m, 1H)	497,3
55		CH2			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 2,83 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,59-3,81 (m, 7H), 3,81-3,99 (m, 3H), 4,00-4,18 (m, 1H), 5,48- 5,76 (m, 2H), 6,09-6,24(m, 1H), 6,48- 6,74 (m, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,95-8,07 (m, 1H), 8,15-8,25 (m, 1H), 8,25-8,33 (m, 1H), 8,33-8,44 (m, 1H), 9,70-9,78 (m, 1H)	527,3
56		CH2			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 2,09 (s, 3H), 2,41 (s a, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,61 (s a, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,74-3,87 (m, 1H), 3,91 (s a, 1H), 3,98- 4,17 (m, 2H), 5,42- 5,59 (m, 1H), 5,66 (dd, J = 17,08, 10,25 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 16,40 Hz, 1H), 6,52-6,68 (m, 1H), 7,05-7,12(m, 1H), 7,23 (t, J = 7,86 Hz, 1H), 8,14 (s a, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,53 (s a, 1H), 10,18 (d, J = 15,72 Hz, 1H)	495,3

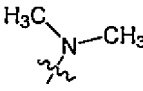
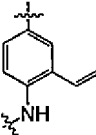
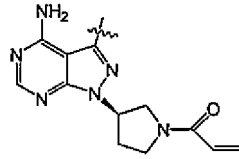
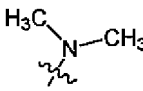
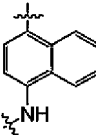
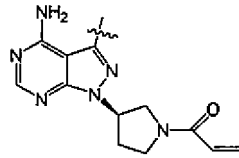
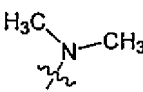
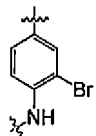
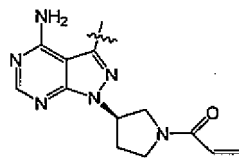
(continuación)

57		CH2			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 2,39 (s a, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,75-3,96 (m, 6H), 4,02-4,14(m, 1H), 5,45-5,73 (m, 2H). 6,16 (dd. J=17,08, 8,20 Hz, 1H), 6,53-6,71 (m, 1H), 6,97 (t, J = 8,20 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 4,78 Hz, 1H), 8,21 (s a, 1H). 8,29 (s, 1H), 8,42 (s a, 1H), 9,74 (s a, 1H)	511,2
58		O			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 2,50- 2,67 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,63 (s a, 1H). 3,80 (d, J = 5,47 Hz, 1H). 3,86-4,04 (m, 2H), 4,04-4,20 (m, 2H), 5,51- 5,71 (m, 2H), 6,11-6,19 (m, 1H), 6,56-6,70 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,57-7,66 (m, 3H), 7,91 (dd, J = 6,15, 2,73 Hz, 2H), 8,07 (s a, 1H), 8,24-8,31 (m, 1H), 8,48 (s a, 1H), 10,68 (d, J = 6,83 Hz, 1H)	515,3

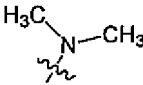
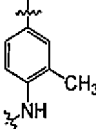
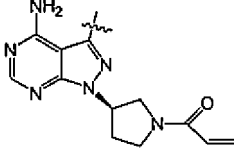
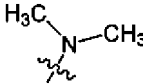
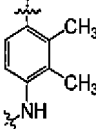
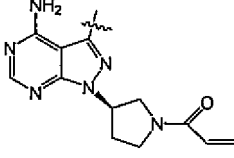
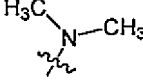
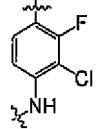
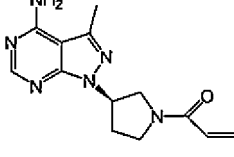
[Tabla 8]

59		CH2			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 2,11 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,35-2,70 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,47-4,25 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 5,48-5,61 (m, 1H), 5,62-5,75 (m, 1H), 6,11- 6,19 (m, 1H), 6,52-6,72 (m, 1H). 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,12- 7,22 (m, 1H), 8,08 (s a, 1H), 8,27 (s, 1H). 8,59 (s a, 1H). 10,10-10,30 (m, 1H)	491,5
----	---	-----	---	--	---	-------

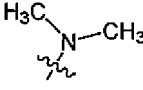
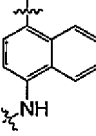
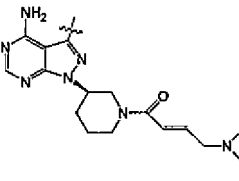
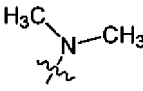
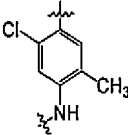
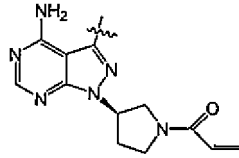
(continuación)

60		CH <sub>2</sub>			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) Desplazamiento 2,81 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,61 (s a, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,75-3,96 (m, 2H), 4,00-4,24 (m, 2H), 5,24-5,80 (m, 3H), 6,13 (d, J = 15,03 Hz, 1H), 6,50-6,67 (m, 1H), 6,78 (dd, J = 17,77, 10,93 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,08 (s a, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,50 (s a, 1H), 10,20 (d, J = 11,62 Hz, 1H)	489,3
61		CH <sub>2</sub>			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) Desplazamiento 2,49-2,64 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,61 (s a, 1 H), 3,79 (m, 1H), 3,85-4,02 (m, 2H), 4,03-4,11 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 5,49-5,69 (m, 2H), 6,14 (dd, J = 16,74, 2,39 Hz, 1H), 6,55-6,69 (m, 1H), 7,35 (d, J = 7,52 Hz, 1H), 7,49-7,64 (m, 3H), 7,87-7,99 (m, 2H), 8,01-8,15 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,50 (s a, 1H), 10,62 (d, J = 6,83 Hz, 1H)	513,3
62		CH <sub>2</sub>			RMN 1H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) Desplazamiento 2,81 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,61 (s a, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,81 (d, J = 8,88 Hz, 1H), 3,90 (s a, 1H), 3,97 (d, J=8,20 Hz, 1H), 4,03-4,17 (m, 2H), 5,56-5,70 (m, 2H), 6,06-6,22 (m, 1H), 6,53-6,69 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,50-7,58 (m, 1H), 7,93 (dd, J = 8,20, 4,10 Hz, 1H), 8,17 (s a, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,34 (s a, 1H), 9,87-10,05 (m, 1H)	541,2

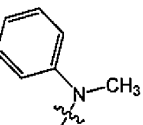
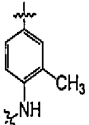
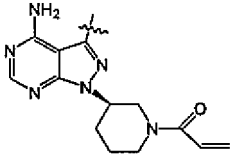
(continuación)

63		O			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 2,16-2,23 (m, 3H), 2,31-2,42 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,58 (s a, 1H), 3,68-3,94 (m, 2H), 3,99-4,15 (m, 2H), 5,41-5,69 (m, 2H), 6,09-6,16 (m, 1H), 6,52-6,67 (m, 1H), 6,96 (dd, J = 8,54, 2,39 Hz, 1H), 7,03 (s a, 1H). 7,44 (dd, J = 8,88, 5,47 Hz, 1H), 8,08 (s a, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,51 (s a, 1H), 10,01 (d, J = 12,98 Hz, 1H)</p>	479,3
64		O			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 2,05 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,52 (dd, J = 13,67, 6,15 Hz, 1H), 2,85-2,95 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,49-3,63 (m, 1H), 3,70-3,95 (m, 2H), 3,99-4,16 (m, 2H), 5,45-5,69 (m, 2H), 6,08-6,16 (m, 1H), 6,52-6,67 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,88 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,54, 4,44 Hz, 1H), 8,06 (s a, 1H). 8,24 (s, 1H), 8,53 (s a, 1H), 10,15 (d, J = 13,67 Hz, 1H)</p>	493,3
65		CH2			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,10-1,29 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,73-3,88 (m, 3H), 3,88-4,24 (m, 3H), 5,43-5,76 (m, 2H), 6,14 (dd, J = 16,50, 6,35 Hz, 1H), 6,47-6,72 (m, 1H), 7,26 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 9,20 Hz, 1H), 8,09-8,37 (m, 3H), 8,46 (s, 1 H), 10,02- 10,31 (m, 1H)</p>	515,3

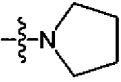
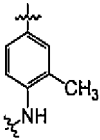
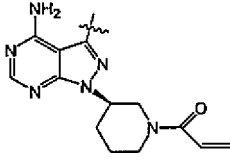
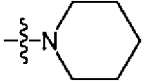
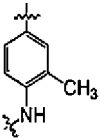
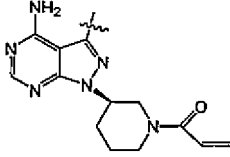
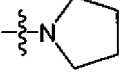
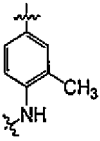
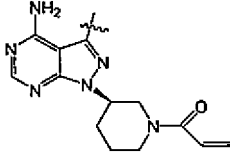
(continuación)

66		O			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,56-1,72 (m, 1H), 1,94-2,09 (m, 1H), 2,26 (s a, 1H), 2,53- 2,62 (m, 8H), 2,99 (s, 3H), 3,24 (s., 3H), 3,80-3,97 (m, 1H), 3,97-4,12 (m, 1H), 4,17-4,69 (m, 1H), 4,71- 4,94 (m, 1H), 6,51-6,69 (m, 1H), 6,71- 6,99 (m, 1H). 7,31-7,43 (m, 1H). 7,65 (s a, 4H), 7,92- 8,01 (m, 2H), 8,04- 8,17 (m, 1H), 8,25- 8,38 (m, 1H). 8,44- 8,58 (m, 1H), 10,65-10,79 (m, 1H)</p>	586,4
67		CH2			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 1,16-1,27 (m, 1H). 2,18 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,40-3,65 (m, 4H), 3,68-3,96 (m, 4H), 4,00-4,36 (m, 2H). 5,46-5,74 (m, 2H). 6,13 (dd, J = 16,40, 5,47 Hz, 1H), 6,49-6,82 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,61 (d, J = 6,15 Hz, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,44 (s a, 1H), 9,99 (d, J = 12,30 Hz, 1H)</p>	511,2

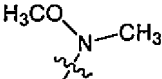
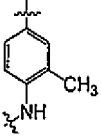
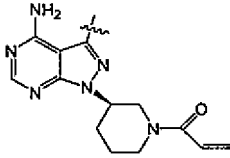
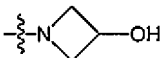
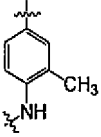
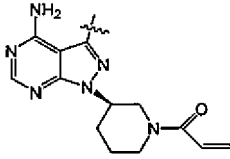
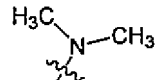
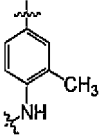
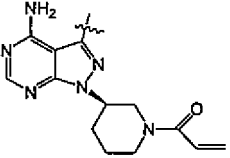
[Tabla 9]

68		o			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) Desplazamiento 1,57 (s a, 1H), 1,93 (s a, 1H), 2,12-2,26 (m, 4H), 2,29 (s a, 1H), 3,77 (s a, 1H), 3,96- 4,18 (m, 1H), 4,18- 4,57 (m, 1H), 4,71 (s a, 1H), 5,52-5,70 (m, 1H), 6,01-6,12(m, 1H), 6,62-6,88 (m, 1H), 7,00 (s a, 1H), 7,08 (s a, 1H), 7,25 (s a, 1H), 7,37- 7,50 (m, 5H), 8,07 (s a, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,50 (s a, 1H), 9,97- 10,14 (m, 1H)</p>	555,3
----	---	---	---	--	---	-------

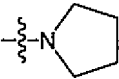
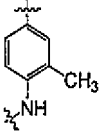
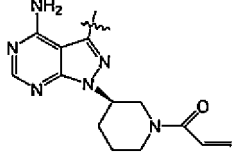
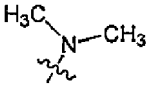
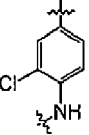
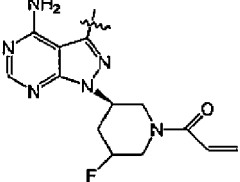
(continuación)

69		o			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) Desplazamiento 1,58 (s a, 1H), 1,86 (s a, 6H), 2,12-2,26 (m, 4H), 2,30 (s a, 1H), 3,77 (s a, 1H), 3,97-4,17 (m, 1H), 4,20-4,57 (m, 1H), 4,71 (s a, 1H), 5,53-5,70 (m, 1H), 6,00-6,13 (m, 1H), 6,62-6,90 (m, 1H), 6,98 (s a, 1H), 7,05 (s a, 1H), 7,41 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,52 (s a, 1H), 9,96-10,19 (m, 1H)</p>	519,3
70		o			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) Desplazamiento 1,54 (d, J = 12,30 Hz, 8H). 1,95 (s a, 1H), 2,17 (s a, 1H), 2,22 (s a, 3H), 2,30 (s a, 1H), 3,52 (s a, 4H), 3,77 (s a, 1H), 3,97-4,17 (m, 1H), 4,19-4,56 (m, 1H), 4,73 (s a, 1H), 5,52-5,70 (m, 1H), 6,01-6,12 (m, 1H), 6,59-6,89 (m, 1H), 6,97 (s a, 1H), 7,04 (s a, 1H), 7,40 (s a, 1H), 8,07 (s a, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,52 (s a, 1H), 9,95-10,13 (m, 1H)</p>	533,3
71		CH2			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) Desplazamiento 1,20 (s a, 1H), 1,58 (s a, 1H), 1,74 (d, J = 5,47 Hz, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,95 (s a, 1H), 2,21 (s a, 5H), 2,30 (s a, 1H), 3,57 (s a, 3H), 3,79 (s a, 1H), 3,97-4,14 (m, 2H), 4,15-4,57 (m, 1H), 4,70 (s a, 1H), 5,51-5,70 (m, 1H), 6,00-6,12 (m, 1H), 6,60-6,92 (m, 1H), 7,07 (s a, 1H), 7,13 (s a, 1H), 7,36 (s a, 1H), 8,07 (s a, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,53 (s a, 1H), 9,89-10,06 (m, 1H)</p>	517,3

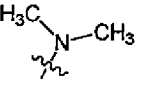
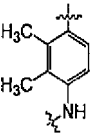
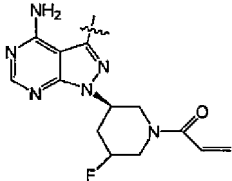
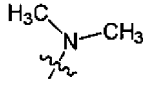
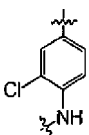
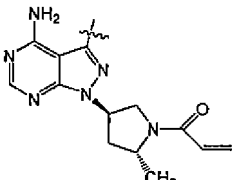
(continuación)

72		CH2			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) Desplazamiento 1,58 (s a, 1H), 1,95 (s a, 1H), 2,13-2,26 (m, 4H), 2,29 (s a, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,61-3,73 (m, 6H), 3,79 (s a, 1H), 3,96-4,28 (m, 2H), 4,53 (s a, 1H), 4,70 (s a, 1H), 5,50-5,70 (m, 1 H), 6,00-6,12 (m, 1H), 6,61-6,89 (m, 1H), 7,05-7,16 (m, 2H), 7,38 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,53 (s a, 1H), 9,88-10,06 (m, 1H)</p>	507,3
73		CH2			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) Desplazamiento 1,53-1,68 (m, 1H), 1,82-2,02 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), 3,52-3,60 (m, 2H), 3,66-4,27 (m, 7H), 4,34 (s, 3H), 4,65-4,82 (m, 1H), 5,68 (s a, 2H), 5,97-6,14 (m, 1H), 6,57-6,90 (m, 1H), 6,98-7,17 (m, 2H), 7,30-7,44 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,40-8,62 (m, 1 H), 9,88-10,10 (m, 1H)</p>	519,3
74		NH			<p>RMN 1H (400 MHz, DMSO- d6) Desplazamiento 1,58 (s a, 1H), 1,95 (s a, 1H), 2,17 (s a, 4H), 2,29 (s a, 1H), 2,90 (d, J = 4,10 Hz, 6H), 3,07 (s a, 1H), 3,78 (s a, 1H), 3,97-4,15 (m, 1H), 4,16-4,56 (m, 1H), 4,75 (s a, 1H), 5,50-5,73 (m, 1H), 6,01-6,12 (m, 1H), 6,84 (s a, 1H), 7,21-7,40 (m, 3H), 8,05 (s a, 1 H), 8,21-8,30 (m, 3H), 8,57 (s a, 1H), 9,81-9,98 (m, 1H)</p>	492,3

(continuación)

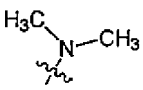
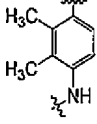
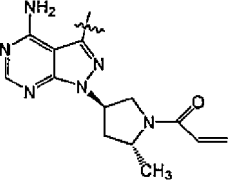
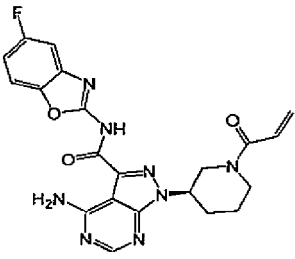
75		NH			RMN 1H (400 MHz, DMSO) Desplazamiento 1,56 (s a, 1H), 1,82 (s a, 4H), 1,93 (s a, 1H), 2,17 (s a, 4H), 2,29 (s a, 1H), 3,78 (s a, 1H), 3,92-4,14 (m, 1 H), 4,49 (s a, 1H), 4,72 (s a, 1H), 5,51-5,70 (m, 1H), 6,00-6,12 (m, 1H), 6,60-6,88 (m, 1 H), 7,25 (s a, 1H), 7,34 (s a, 1H), 7,40 (s a, 1H), 8,00-8,12 (m, 2H), 8,21-8,32 (m, 1H), 8,57 (s a, 1H), 9,82-9,98 (m, 1 H)	518,3
76		CH2			RMN 1H (DMSO-D6) δ: 10,21 (s, 1H), 8,43 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (s a, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,88-6,72 (m, 1H), 6,19-6,07 (m, 1H), 5,75-5,63 (m, 1H), 5,27-4,97 (m, 2H), 4,66-4,30 (m, 2H), 3,79-3,25 (m, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,72-2,54 (m, 1H),	529,4

[Tabla 10]

77		CH2			RMN 1H (DMSO-D6) δ: 10,33-10,21 (m, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,27 (s, 1H) 8,16 (s a, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88-6,70 (m, 1H), 6,20-6,06 (m, 1H), 5,75-5,62 (m, 1H), 5,36-5,17 (m, 1H), 5,10-4,92 (m, 1H), 4,65-4,25 (m, 2H), 3,84-3,24 (m, 3H), 3,71 (s, 2H),  3,04 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,77-2,58 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).	523,5
78		CH2			RMN 1H (DMSO-D6) δ: 10,19-10,16 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 6,73-6,56 (m, 1H), 6,23-6,11 (m, 1H), 5,76-5,64 (m, 1H), 5,47-5,36 (m, 1H), 4,42-3,93 (m, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,87-2,67 (m, 1H), 2,32-2,24 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,1 Hz, 3H).	511,5



(continuación)

79		CH2			RMN 1H (DMSO-D6) δ: 1,30-1,36 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,30-2,39 (m, 1H), 2,61-2,89 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,94-4,41 (m, 3H), 5,30-5,46 (m, 1H), 5,63-5,74 (m, 1H), 6,12-6,24 (m, 1H), 6,57-6,71 (m, 1H), 6,94-6,99 (m, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,60 (s a, 1H), 10,25-10,29 (m, 1H).	505,2
Compuesto de ejemplo comparativo 1					RMN 1H (DMSO-D6) δ: 1,50 - 1,69 (m, 1 H) 1,86 - 1,99 (m, 1 H) 2,09 - 2,26 (m, 1 H) 2,27 - 2,42 (m, 1 H) 2,84 - 2,97 (m, 0,5 H) 3,18 (t, J = 12,20 Hz, 0,5 H) 3,69 - 3,82 (m, 0,5 H) 4,11 (d, J = 13,17 Hz, 0,5 H) 4,22 - 4,39 (m, 1 H) 4,53 - 4,68 (m, 1 H) 4,72 - 4,76 (m, 0,5 H) 5,61 - 5,75 (m, 1 H) 6,07 - 6,19 (m, 1 H) 6,72 - 6,92 (m, 1 H) 7,20 (td, J = 9,39, 2,68 Hz, 1 H) 7,54 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J = 8,78, 4,39 Hz, 1 H) 8,03 - 8,37 (m, 3 H) 12,29 (s a, 1 H)	451,2

Ejemplo de prueba 1 Medición del efecto inhibitorio sobre la actividad de fosforilación de HER2 (*in vitro*)

- 5 Para establecer las condiciones para el método para medir la actividad inhibitoria *in vitro* de un compuesto contra la actividad de fosforilación de HER2, se usó el Péptido ProfilerPro 22 de PerkinElmer Inc. como sustrato sobre la base del informe (PLoS One, 6 (7), e21487, 2011) sobre la reacción de la quinasa HER2 usando, como sustrato, un péptido que tiene la misma secuencia (5-FAM-EEPLYWSFPAKKK-CONH2) que la del péptido ProfilerPro 22. La proteína HER2 humana recombinante purificada utilizada en la prueba se adquirió de Carna Biosciences, Inc. También, estaurosporina (Eur. J. Biochem., 234, pág. 317-322, 1995; y Nat. Biotechnol., 26 (1), pág. 127-132, 2008), que es un inhibidor multikinasa que tiene actividad inhibitoria de Her2, se adquirió de Enzo Life Sciences, Inc. (número de artículo: ALX-380-014) y se usó como control positivo en esta prueba.

- 15 Para la medición de la actividad inhibitoria de cada compuesto, el compuesto de la presente invención o estaurosporina se diluyó primero en serie con dimetilsulfóxido (DMSO). A continuación, se añadieron la proteína HER2, el péptido sustrato (concentración final: 0,5 µM), cloruro de manganeso (concentración final: 10 mM), ATP (concentración final: 6 µM) y la solución del compuesto de la presente invención en DMSO (concentración final de DMSO: 5 %) a una solución tampón para la reacción de la cinasa (Tris 15 mM (pH 7,5), ditiotreitól 2 mM y Tween 20 al 0,01 %), y la mezcla se incubó a 25 °C durante 40 minutos para la reacción de la quinasa. La reacción se finalizó por adición de EDTA (concentración final: 30 mM) a la misma. Finalmente, el péptido sustrato no fosforilado (S) y el péptido fosforilado (P) se separaron y se detectaron mediante electroforesis microcapilar usando LabChip R EZ Reader II (PerkinElmer Inc.). La cantidad de reacción de fosforilación se determinó a partir de las alturas de pico respectivas de S y P. La concentración del compuesto que puede suprimir la reacción de fosforilación en un 50% se definió como un valor de CI50 (nM).

- 25 Los resultados se muestran en la tabla a continuación.

[Tabla 11]

n.º de ejemplo	Actividad inhibitoria de HER2 valor CI50 (nM)	n.º de ejemplo	Actividad inhibitoria de HER2 valor CI50 (nM)	n.º de ejemplo	Actividad inhibitoria de HER2 valor CI50 (nM)	n.º de ejemplo	Actividad inhibitoria de HER2 valor CI50 (nM)
1	10	24	38	47	52	70	10
2	8,3	25	21	48	8,5	71	11
3	7,1	26	7,0	49	20	72	11

(continuación)

n.º de ejemplo	Actividad inhibitoria de HER2 valor CI50 (nM)	n.º de ejemplo	Actividad inhibitoria de HER2 valor CI50 (nM)	n.º de ejemplo	Actividad inhibitoria de HER2 valor CI50 (nM)	n.º de ejemplo	Actividad inhibitoria de HER2 valor CI50 (nM)
4	12	27	3,9	50	2,9	73	74
5	11	28	46	51	17	74	17
6	4,0	29	6,5	52	13	75	16
7	7,1	30	8,7	53	14	76	5,0
8	9,2	31	13	54	31	77	13
9	10	32	9,3	55	49	78	14
10	13	33	6,0	56	22	79	17
11	7,5	34	11	57	31	Estaurosporina	63
12	7,5	35	16	58	11		
13	13	36	5,4	59	45		
14	4,6	37	11	60	20		
15	8,6	38	10	61	13		
16	10	39	22	62	59		
17	5,9	40	23	63	38		
18	4,4	41	18	64	49		
19	10	42	18	65	20		
20	13	43	14	66	19		
21	26	44	46	67	72		
22	48	45	28	68	7,7		
23	20	46	44	69	9,2		

Los resultados de esta prueba demostraron que el compuesto de la presente invención tiene actividad inhibitoria de HER2 *in vitro*.

- 5 Ejemplo de prueba 2 Prueba de medición (*in vitro*) de actividad citostática contra línea celular que expresa HER2 (NCI-N87) y línea celular que expresa EGFR (A431) y comparación de selectividad de las mismas

Las células NCI-N87 de la línea celular de cáncer de estómago humano que sobreexpresan HER2 se suspendieron en medio RPMI1640 (fabricado por Life Technologies Corp.) que contiene suero bovino fetal al 10%.

- 10 Mientras tanto, las células de la línea celular A431 de cáncer epitelioides humano altamente activado que sobreexpresan EGFR se suspendieron en DMEM, medio con alto contenido de glucosa (fabricado por Life Technologies Corp.) que contiene suero fetal bovino al 10%. Posteriormente, cada suspensión celular se inoculó en cada pocillo de una microplaca de fondo plano de 384 pocillos y se cultivó a 37 °C durante 1 día en una incubadora que contenía dióxido de carbono al 5%. El compuesto de la presente invención o el Ejemplo comparativo compuesto 1 se disolvió en DMSO, y el compuesto de prueba se diluyó en una concentración de 500 veces la concentración final usando DMSO. La solución del compuesto de prueba en DMSO se diluyó con el medio usando en la suspensión de cada línea celular, y esta solución se añadió a una concentración final de DMSO del 0,2% a cada pocillo de la placa de cultivo celular, seguido de un cultivo adicional en 37 °C durante 3 días en una incubadora que contiene dióxido de carbono al 5%. El número de células después del cultivo de 3 días en presencia del compuesto se contó usando CellTiter-Glo (fabricado por Promega Corp.) sobre la base del protocolo recomendado por Promega Corp. La tasa de inhibición del crecimiento se calculó de acuerdo con la expresión dada a continuación para determinar la concentración a la cual el compuesto de prueba inhibió el crecimiento celular en un 50% (CI50 (nM)).

- 25 Los resultados se muestran en la tabla a continuación.

$$\text{Tasa de inhibición del crecimiento (\%)} = (C - T) / (C) \times 100$$

T: Intensidad de luminiscencia de un bien suplementado con el compuesto de prueba

5 C: Intensidad de luminiscencia de un pozo no suplementado con el compuesto de prueba

[Tabla 12]

n.º de ejemplo	Actividad inhibitoria del crecimiento celular NCI-N87 Valor CI50 (nM)	Actividad inhibitoria del crecimiento celular A431 Valor CI50 (nM)	n.º de ejemplo	Actividad inhibitoria del crecimiento celular NCI-N87 Valor CI50 (nM)	Actividad inhibitoria del crecimiento celular A431 Valor CI50 (nM)
1	19	2319	32	7	1921
2	45	2666	33	3	263
3	27	3373	34	32	2206
4	12	2607	36	8	2607
5	6	1233	38	8	1040
6	7	1289	39	12	1799
7	12	2805	48	4	314
8	8	958	50	4	277
9	13	2446	53	11	1669
10	6	1414	56	31	2513
11	4	961	57	44	3389
12	3	340	58	8	681
13	5	1211	60	50	5255
14	4	486	61	10	1099
15	20	2270	66	50	6040
16	27	3456	71	26	2115
17	5	910	72	5	1172
18	12	1058	74	18	8075
19	12	1261	76	8	2074
26	5	984	77	19	2455
27	5	1508	78	41	5450
29	46	2223	79	21	6942
30	23	2349	Compuesto de ejemplo comparativo 1	2380	

10 Los resultados de la prueba demostraron que, en cuanto a la tasa de inhibición *in vitro* del crecimiento celular, la actividad citostática del compuesto de la presente invención contra la línea celular que sobreexpresa HER2 NCI-N87 fue 47 veces o más que la del compuesto del ejemplo comparativo 1; así, el compuesto de la presente invención no solo inhibe la HER2 quinasa sino que tiene una excelente actividad citostática contra las células.

15 Además, los resultados también demostraron que el compuesto de la presente invención también tiene una excelente selectividad de inhibición de la quinasa HER2 sobre la quinasa EGFR.

Ejemplo de prueba 3 Prueba de medición (*in vitro*) de actividad citostática contra línea celular que expresa HER2 (SK-BR-3)

5 Las células SK-BR-3 de la línea celular de cáncer de mama humano que sobreexpresan HER2 se suspendieron en medio 5a de McCoy (fabricado por Life Technologies Corp.) que contiene suero bovino fetal al 10 %. La suspensión celular se inoculó en cada pocillo de una microplaca de fondo plano de 384 pocillos y se cultivó a 37 °C durante 1 día en una incubadora que contenía dióxido de carbono al 5 %. El compuesto de la presente invención se disolvió en DMSO, y el compuesto de prueba se diluyó en una concentración 500 veces tan alta como la concentración final usando DMSO. La solución del compuesto de prueba en DMSO se diluyó con el medio usando en la suspensión de cada línea celular, y esta solución se añadió a una concentración final de DMSO del 0,2 % a cada pocillo de la placa de cultivo celular, seguido de un cultivo adicional en 37 °C durante 3 días en una incubadora que contiene dióxido de carbono al 5 %. El número de células después del cultivo de 3 días en presencia del compuesto se contó usando CellTiter-Glo (fabricado por Promega Corp.) sobre la base del protocolo recomendado por Promega Corp. La tasa de inhibición del crecimiento se calculó de acuerdo con la expresión dada a continuación para determinar la concentración a la cual el compuesto de prueba inhibió el crecimiento celular en un 50 % (CI50 (nM)).

15

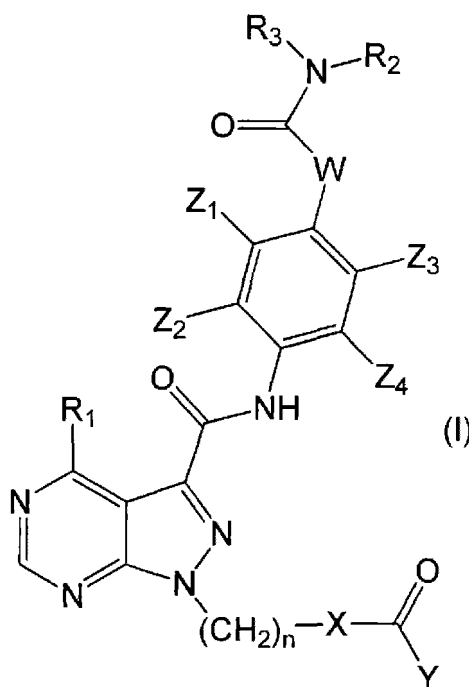
[Tabla 13]

n.º de ejemplo	Actividad inhibitoria del crecimiento celular SK-BR-3 Valor CI50 (nM)	n.º de ejemplo	Actividad inhibitoria del crecimiento celular SK-BR-3 Valor CI50 (nM)
1	20	30	39
2	30	32	14
3	9	33	9
4	16	36	12
5	11	38	12
6	14	39	24
7	31	53	18
10	21	58	11
11	12	60	39
13	9	61	15
14	10	66	29
15	30	71	19
16	40	72	16
17	13	76	8
19	24	77	12
26	8	78	38
27	9	79	13
29	44	Compuesto de ejemplo comparativo 1	1133

Los resultados de esta prueba demostraron que el compuesto de la presente invención también tiene una excelente actividad citostática contra la línea celular de cáncer de mama humano que sobreexpresa HER2.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula (I) o una sal del mismo:



5

en la que X representa un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 10 miembros, opcionalmente sustituido;

Y representa  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ ;

10  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  y  $Z_4$  son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alqueno C2-C6, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C3-C7 opcionalmente sustituido, un grupo hidrocarburo, aromático C6-C14 o un grupo heterocíclico, insaturado de 4 a 14 miembros o  $Z_1$  y  $Z_2$  o  $Z_3$  y  $Z_4$  forman opcionalmente, junto con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo, un anillo de benceno o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 7 miembros;

15

W representa  $-CH_2-$ , un átomo de oxígeno o  $-NH-$ ;

n representa un número entero de 0 a 2;

$R_1$  representa un grupo amino opcionalmente sustituido;

20

$R_2$  y  $R_3$  son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido o un grupo de hidrocarburo aromático C6-C14 opcionalmente sustituido o  $R_2$  y  $R_3$  forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 8 miembros, opcionalmente sustituido; y

$R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido.

25

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde en la fórmula (I),

X es un grupo heterocíclico, saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 10 miembros que tiene opcionalmente un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo amino como un sustituyente;

30

$Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  y  $Z_4$  son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alqueno C2-C6, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C3-C7 opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico, insaturado de 4 a 14 miembros o  $Z_1$  y  $Z_2$  o  $Z_3$  y  $Z_4$  forman opcionalmente, junto con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo, un anillo de benceno o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 7 miembros;

35

n es 0; y

$R_1$  es un grupo amino.

40

3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 o una sal del mismo, en donde en la fórmula (I),

X es un grupo heterocíclico, saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros que tiene opcionalmente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-C6 como un sustituyente;

Y es  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ ;

5 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alqueno C2-C6, un grupo alcoxi C1-C6 sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo amino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C7 o un grupo heterocíclico, insaturado de 4 a 6 miembros, monocíclico que tiene un átomo de oxígeno, o Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> o Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> forman opcionalmente, junto con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo,

10 un anillo de benceno o un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 7 miembros;

W es  $-CH_2-$ , un átomo de oxígeno o  $-NH-$ ;

n es 0;

R<sub>1</sub> es un grupo amino;

15 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo hidrocarburo aromático C6-C14, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, de 4 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; y

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, y R<sub>6</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo di(alquilo C1-C6).

20

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal del mismo, en donde en la fórmula (I),

X es un grupo pirrolidinilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo C1-C6 como un sustituyente o un grupo piperidinilo opcionalmente que tiene un átomo de halógeno como un sustituyente;

25

Y es  $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ ; y

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno o un grupo dimetilaminometilo.

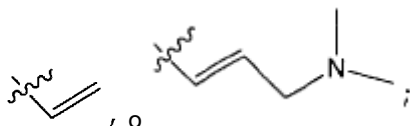
30

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal del mismo, en donde en la fórmula (I),

X es un grupo pirrolidinilo, un grupo metilpirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo fluoropiperidinilo;

Y es

35



y

40

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno, un grupo metoxi, un grupo metilo o un grupo fenilo, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un grupo azetidínilo que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo como un sustituyente, un grupo pirrolidinilo o un grupo piperidinilo.

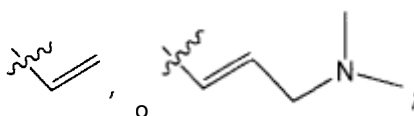
6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal del mismo, en donde en la fórmula (I),

45

X es un grupo pirrolidinilo, un grupo metilpirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo fluoropiperidinilo;

Y es

50



55

Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo ciano, un grupo vinilo, un grupo metoxi, un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo dimetilamino, un grupo ciclopropilo o un grupo furilo, Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> o Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> forman opcionalmente, junto con los respectivos átomos de carbono unidos al mismo, un anillo de benceno, un anillo de piridina o un anillo de dioxolano;

W es  $-CH_2-$ , un átomo de oxígeno o  $-NH-$ ;

n es 0;

R<sub>1</sub> es un grupo amino; y

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes entre sí y cada uno son un grupo metoxi, un grupo metilo o un grupo fenilo, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> forman opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un grupo hidroxiazetidínico, un grupo piperidínico o un grupo piperidínico.

5

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal del mismo, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes (1) a (20):

- 10 (1) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-bromo-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,  
 (2) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-5-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,  
 (3) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,  
 15 (4) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,  
 (5) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)naftalen-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,  
 20 (6) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,  
 (7) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,  
 (8) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(3-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,  
 25 (9) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,  
 (10) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,  
 (11) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(3-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,  
 30 (12) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,  
 (13) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2,3-dimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,  
 35 (14) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,  
 (15) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-(difluorometoxi)-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,  
 (16) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-(fluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,  
 40 (17) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-bromo-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,  
 (18) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida,  
 45 (19) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(5-cloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida, y  
 (20) (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-N-(2,5-dicloro-4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida.

50 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal del mismo.

9. Un agente antitumoral que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal del mismo como principio activo.

55

10. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal del mismo para producir una composición farmacéutica.

60 11. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal del mismo para producir un agente antitumoral.

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal del mismo para su uso como un medicamento.

65 13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal del mismo para su uso como un agente antitumoral.