

[0001] La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente china 201910579671.0 presentada el 28 de junio de 2019. El contenido de la solicitud de patente china se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Campo Técnico

[0002] La presente divulgación se refiere a un compuesto de pirazolopirimidina, un método de preparación para el mismo y una aplicación del mismo.

Antecedentes de la Invención

[0003] El ciclo celular está estrechamente relacionado con el proceso de reparación del daño del ADN. El ciclo celular se refiere a todo el proceso de división celular, que se divide en dos etapas: interfase y fase mitótica (M). El punto de control del ciclo celular es un punto clave para regular el ciclo celular, su función principal es garantizar que cada evento del ciclo se pueda completar a tiempo y de manera ordenada, y ajustar el estado de la célula para adaptarse al entorno externo. Los principales puntos de control de las células son los siguientes: 1) punto de control G1/S, que se denomina punto R (restricción) en mamíferos y controla las células desde la fase G1 estática hasta la fase de síntesis de ADN; 2) Punto de control de la fase S: si se completó la replicación del ADN; 3) Punto de control G2/M: es el punto de control que regula la célula para ingresar a la etapa de división; 4) punto de control medio-tardío: también llamado punto de control del ensamblaje del huso meiótico, si el centrómero no está conectado correctamente al huso meiótico, provocará la interrupción del ciclo celular. Si hay una anomalía en algunos procesos del ciclo de división celular, como el daño del ADN, el punto de control detectará a tiempo y comenzará la reparación. La proteína P53 es una proteína importante que regula el punto de control G1, cuando el ADN está dañado, la proteína P53 evita que las células entren en la fase S y activa el mecanismo de reparación del ADN, que es muy importante para mantener la integridad del genoma celular. Sin embargo, dado que la mutación P53 a menudo existe en las células tumorales, lo que hace que el punto de control G1 sea defectuoso, la regulación del ciclo de la división celular en las células mutadas en P53 depende del punto de control G2/M. La cinasa WEE1 es una proteína reguladora del ciclo celular, que puede regular el estado de fosforilación de la cinasa dependiente de ciclina 1 (CDK1), regulando así la actividad de CDK1 y el complejo de ciclina B, realizando la regulación del ciclo celular y desempeñando un papel importante en la regulación de puntos de control de daño en el ADN. WEE1 es un gen clave en el bloqueo de la fase G2/M, juega un papel importante en el monitoreo y se sobreexpresa en algunos cánceres, la inhibición o subexpresión de la cinasa WEE1 puede desencadenar una catástrofe mitótica, por lo que los inhibidores de la cinasa WEE1 tienen un papel clave en la terapia contra el cáncer y se han convertido en un punto central para el desarrollo de medicamentos contra el cáncer.

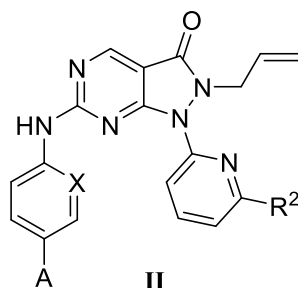
[0004] Las solicitudes de patente internacional WO2019037678, WO2019028008, WO2018133829, WO2010098367, WO2010067886, WO2008115742, WO2008115738, WO2007126122, WO2007126128 WO2004007499 y otras han divulgado parte de los inhibidores de la cinasa WEE1 de molécula pequeña,

pero todavía no hay inhibidores de la cinasa WEE1 de molécula pequeña en el mercado y aún existe la necesidad en el estado del arte de desarrollar nuevos inhibidores de cinasa WEE1 con buena actividad anticancerígena y de alta seguridad.

Contenido de la Presente Invención

[0005] El problema técnico a resolver por la presente divulgación es que los compuestos existentes con actividad inhibidora contra la cinasa WEE1 tienen una estructura única, por lo tanto, la presente divulgación proporciona un compuesto de pirazolopirimidina, un método de preparación para el mismo y una aplicación del mismo, y el compuesto tiene una mejor actividad inhibidora contra la cinasa WEE1.

[0006] La presente divulgación proporciona un compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **II**, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, un solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un metabolito del mismo o un profármaco del mismo:



[0007] donde, A es C₃-C₂₀ cicloalquilo sustituido con uno o dos R¹;

[0008] X es CH o N;

[0009] R¹ es independientemente halógeno, -O¹⁻¹, -SR¹⁻², -CN, -NR¹⁻³R¹⁻⁴, -C(=O)R¹⁻⁵, -C(=NR¹⁻⁶)R¹⁻⁷, =NOR¹⁻⁹ (donde "=" se refiere a la sustitución de dos hidrógenos en el metileno del cicloalquilo) o "C₂-C₇ alquenoilo, C₂-C₈ alquinilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R¹⁻⁸;

[0010] R¹⁻¹ es independientemente "C₁-C₇ alquilo, C₂-C₇ alquenoilo, C₂-C₇ alquinilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R¹⁻¹⁻¹;

[0011] R¹⁻¹⁻¹ es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, C₁-C₇ alquilo, C₁-C₇ alcoxi, C₁-C₇ alquiltio, C₂-C₇ alquenoilo, C₂-C₇ alquinilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo, C₁-C₇ heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos R¹⁻¹⁻¹⁻¹"; R¹⁻¹⁻¹⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0012] R¹⁻² es independientemente hidrógeno, "C₁-C₇ alquilo, C₂-C₇ alquenoilo, C₂-C₇ alquinilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R¹⁻²⁻¹;

[0013] R¹⁻²⁻¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, C₁-C₇ alquilo, C₁-C₇ alcoxi, C₁-C₇ alquiltio, C₂-C₇ alquenoilo, C₂-C₇ alquinilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo, C₁-C₇ heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos R¹⁻²⁻¹⁻¹"; R¹⁻²⁻¹⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0014] R^{1-3} y R^{1-4} son independientemente hidrógeno, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$, $-C(=O)R^{1-3-2}$, $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$, $-S(=O)_2NR^{1-3-7}R^{1-3-8}$, $-C(=O)NR^{1-3-9}R^{1-3-10}$ o "C₁-C₇ alquilo, C₂-C₇ alquenilo, C₂-C₇ alquinilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{1-3-11} ;

[0015] o, R^{1-3} y R^{1-4} junto con el átomo de nitrógeno se unen para formar una C₃-C₁₄ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{1-3-12} ; uno o más metilenos en el C₃-C₁₄ heterocicloalquilo están opcional e independientemente sustituidos con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, sulfinilo, sulfonilo, carbonilo, vinilideno o $-N(R^{1-3-13})$; R^{1-3-13} es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0016] R^{1-3-1} y R^{1-3-2} son independientemente "C₁-C₇ alquilo, C₂-C₇ alquenilo, C₂-C₇ alquinilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo o C₆-C₁₀ arilo" opcionalmente sustituido con uno o dos $R^{1-3-1-1}$; $R^{1-3-1-1}$ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0017] R^{1-3-3} es independientemente hidrógeno, $-CN$, C₁-C₇ alquilo, C₂-C₇ alquenilo, C₂-C₇ alquinilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0018] R^{1-3-5} , R^{1-3-6} , R^{1-3-7} , R^{1-3-8} , R^{1-3-9} y R^{1-3-10} son independientemente hidrógeno, C₁-C₇ alquilo, C₂-C₇ alquenilo, C₂-C₇ alquinilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0019] o, R^{1-3-5} y R^{1-3-6} junto con el átomo de nitrógeno se unen para formar una C₃-C₁₄ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres $R^{1-3-5-1}$; uno o más metilenos en el C₃-C₁₄ heterocicloalquilo están opcional e independientemente sustituidos con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, sulfinilo, sulfonilo, carbonilo, vinilideno o $-N(R^{1-3-5-2})$; $R^{1-3-5-1}$ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo; $R^{1-3-5-2}$ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0020] o, R^{1-3-7} y R^{1-3-8} junto con el átomo de nitrógeno se unen para formar una C₃-C₁₄ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres $R^{1-3-7-1}$; uno o más metilenos en el C₃-C₁₄ heterocicloalquilo están opcional e independientemente sustituidos con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, sulfinilo, sulfonilo, carbonilo, vinilideno o $-N(R^{1-3-7-2})$; $R^{1-3-7-1}$ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo; $R^{1-3-7-2}$ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0021] o, R^{1-3-9} y R^{1-3-10} junto con el átomo de nitrógeno se unen para formar una C₃-C₁₄ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres $R^{1-3-9-1}$; uno o más metilenos en el C₃-C₁₄ heterocicloalquilo están opcional e independientemente sustituidos con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, sulfinilo, sulfonilo, carbonilo, vinilideno o $-N(R^{1-3-9-2})$; $R^{1-3-9-1}$ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo; $R^{1-3-9-2}$ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0022] R^{1-3-11} es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, C₁-C₇ alquilo, C₁-C₇ alcoxi, C₁-C₇ alquiltio, C₂-C₇ alquenilo, C₂-C₇ alquinilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo, C₁-C₇ heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos $R^{1-3-11-1}$ "; $R^{1-3-11-1}$ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0023] R^{1-3-12} es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, C₁-C₇ alquilo, C₁-C₇ alcoxi, C₁-C₇ alquiltio, C₂-C₇ alquenilo, C₂-C₇ alquinilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo, C₁-C₇ heteroarilo o amino sustituido con uno o dos $R^{1-3-12-1}$; $R^{1-3-12-1}$ es independientemente C₁-C₇

alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0024] R¹⁻⁵ es independientemente hidrógeno, -NR¹⁻⁵⁻¹R¹⁻⁵⁻², -O¹⁻⁵⁻³ o "C₁-C₇ alquilo, C₂-C₇ alqueno, C₂-C₇ alquino, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R¹⁻⁵⁻⁴;

[0025] R¹⁻⁵⁻¹ y R¹⁻⁵⁻² son independientemente hidrógeno, C₁-C₇ alquilo, C₂-C₇ alqueno, C₂-C₇ alquino o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0026] o, R¹⁻⁵⁻¹ y R¹⁻⁵⁻² junto con el átomo de nitrógeno se unen para formar una C₃-C₁₄ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R¹⁻⁵⁻¹⁻¹; uno o más metilenos en el C₃-C₁₄ heterocicloalquilo están opcional e independientemente sustituidos con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, sulfino, sulfonilo, carbonilo, vinilideno o -N (R¹⁻⁵⁻¹⁻²); R¹⁻⁵⁻¹⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo; R¹⁻⁵⁻¹⁻² es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0027] R¹⁻⁵⁻³ es independientemente hidrógeno, C₁-C₇ alquilo, C₂-C₇ alqueno, C₂-C₇ alquino, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo;

[0028] R¹⁻⁵⁻⁴ es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, C₁-C₇ alquilo, C₁-C₇ alcoxi, C₁-C₇ alquiltio, C₂-C₇ alqueno, C₂-C₇ alquino, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo, C₁-C₇ heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos R¹⁻⁵⁻⁴⁻¹"; R¹⁻⁵⁻⁴⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0029] R¹⁻⁶ es independientemente hidrógeno, -CN, -OH o "C₁-C₇ alquilo, C₂-C₇ alqueno, C₂-C₇ alquino, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R¹⁻⁶⁻¹;

[0030] R¹⁻⁶⁻¹ es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, C₁-C₇ alquilo, C₁-C₇ alcoxi, C₁-C₇ alquiltio, C₂-C₇ alqueno, C₂-C₇ alquino, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo, C₁-C₇ heteroarilo o amino sustituido con uno o dos R¹⁻⁶⁻¹⁻¹; R¹⁻⁶⁻¹⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0031] R¹⁻⁷ es independientemente hidrógeno, -OR¹⁻⁷⁻¹, -NR¹⁻⁷⁻²R¹⁻⁷⁻³ o "C₁-C₇ alquilo, C₂-C₇ alqueno, C₂-C₇ alquino, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R¹⁻⁷⁻⁴;

[0032] R¹⁻⁷⁻¹ es independientemente hidrógeno, C₁-C₇ alquilo, C₂-C₇ alqueno, C₂-C₇ alquino, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo;

[0033] R¹⁻⁷⁻² y R¹⁻⁷⁻³ son independientemente C₁-C₇ alquilo, C₂-C₇ alqueno, C₂-C₇ alquino o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0034] o, R¹⁻⁷⁻² y R¹⁻⁷⁻³ junto con el átomo de nitrógeno se unen para formar una C₃-C₁₄ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R¹⁻⁷⁻²⁻¹; uno o más metilenos en el C₃-C₁₄ heterocicloalquilo están opcional e independientemente sustituidos con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, sulfino, sulfonilo, carbonilo, vinilideno o -N (R¹⁻⁷⁻²⁻²); R¹⁻⁷⁻²⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo; R¹⁻⁷⁻²⁻² es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0035] R¹⁻⁷⁻⁴ es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, C₁-C₇ alquilo, C₁-C₇ alcoxi, C₁-C₇ alquiltio, C₂-C₇ alqueno, C₂-C₇ alquino, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-

C₁₀ arilo, C₁-C₇ heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos R¹⁻⁷⁻⁴⁻¹"; R¹⁻⁷⁻⁴⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0036] R¹⁻⁸ es independientemente oxo, halógeno, -OH, amino, mercapto, ciano, C₁-C₇ alquilo, C₁-C₇ alcoxi, C₁-C₇ alquiltio, C₂-C₇ alquenilo, C₂-C₇ alquinilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo, C₁-C₇ heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos R¹⁻⁸⁻¹"; R¹⁻⁸⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0037] R¹⁻⁹ es independientemente hidrógeno o C₁-C₇ alquilo;

[0038] R² es -O²⁻¹, ciano, carboxilo; o "C₂-C₇ alquilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo o C₃-C₁₄ heterocicloalquilo "opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁻²;

[0039] R²⁻¹ es C₁-C₇ alquilo, C₂-C₇ alquenilo, C₂-C₇ alquinilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo;

[0040] R²⁻² es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, C₁-C₇ alquilo, C₁-C₇ alcoxi, C₃-C₁₄ cicloalquilo o C₃-C₁₄ heterocicloalquilo;

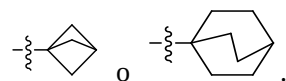
[0041] en cualquiera de los casos anteriores, los heteroátomos en el C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₁-C₇ heteroaril se seleccionan independientemente de uno o más de boro, silicio, oxígeno, azufre, selenio, nitrógeno y fósforo; el número de heteroátomos es independientemente 1, 2, 3 o 4.

[0042] En un cierto esquema, algunos sustituyentes en el compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **II**, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo, el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el metabolito del mismo o el profármaco del mismo pueden tener además las siguientes definiciones, y las definiciones de sustituyentes no implicados a continuación son las descritas en cualquiera de los esquemas anteriores (en lo sucesivo, "en un esquema determinado"):

[0043] Cuando A es C₃-C₂₀ cicloalquilo sustituido con uno o dos R¹, el C₃-C₂₀ cicloalquilo es, por ejemplo, C₃-C₂₀ cicloalquilo monocíclico, C₃-C₂₀ espiro cicloalquilo, C₃-C₂₀ cicloalquilo condensado o C₃-C₂₀ cicloalquilo puenteado.

[0044] El C₃-C₂₀ cicloalquilo monocíclico es, por ejemplo, C₃-C₆ cicloalquilo monocíclico, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, por ejemplo ciclohexilo.

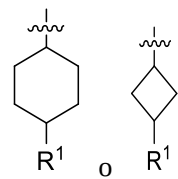
[0045] El C₃-C₂₀ cicloalquilo puenteado es, por ejemplo, C₅-C₈ cicloalquilo puenteado, por ejemplo



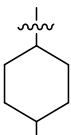
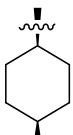
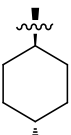
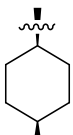
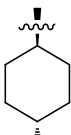
[0046] En cierto esquema:

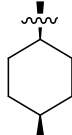
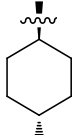
[0047] Cuando A es C₃-C₂₀ cicloalquilo sustituido con uno o dos R¹, el C₃-C₂₀ cicloalquilo es, por ejemplo, C₃-C₂₀ cicloalquilo saturado.

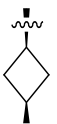
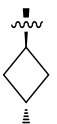
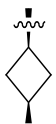
[0048] En cierto esquema:



[0049] Cuando A es C₃-C₂₀ cicloalquilo sustituido por un R¹, la A es por ejemplo

[0050] el  es por ejemplo  y/o  , por ejemplo, "  y  , la relación de

 y  es 1: 1 ".

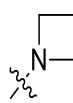
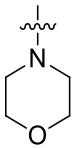
[0051] el  es por ejemplo  y/o  , por ejemplo, "  y  , la relación de  y

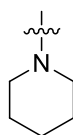
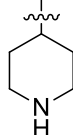
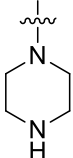
 es 1: 1 ".

[0052] En cierto esquema:

[0053] Cuando R^1 es independientemente C_3 - C_{14} heterocicloalquilo, el C_3 - C_{14} heterocicloalquilo es, por ejemplo, C_3 - C_{14} heterocicloalquilo monocíclico, C_3 - C_{14} espiro heterocicloalquilo, C_3 - C_{14} heterocicloalquilo condensado o C_3 - C_{14} heterocicloalquilo puenteado.

[0054] El C_3 - C_{14} heterocicloalquilo monocíclico es, por ejemplo, " C_3 - C_9 heterocicloalquilo monocíclico que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S ", por ejemplo, " C_3 - C_5 heterocicloalquilo monocíclico que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S ", por ejemplo, " C_3 - C_5 heterocicloalquilo monocíclico que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S " y que está conectado a un anillo de benceno por un átomo de nitrógeno, por ejemplo, azetidino, morfolino, piperidino o piperazino.

[0055] El azetidino es por ejemplo  . El morfolino es por ejemplo  . El piperidino es por

ejemplo  o  . El piperazino es por ejemplo  .

[0056] En cierto esquema:

[0057] Cuando R^1 es independientemente C_3 - C_{14} heterocicloalquilo, el heteroátomo del C_3 - C_{14} heterocicloalquilo no puede estar sustituido.

[0058] En cierto esquema:

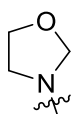
[0059] Cuando R^1 es independientemente C_3 - C_{14} heterocicloalquilo, el metileno en el C_3 - C_{14}

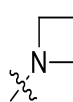
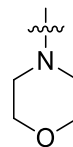
heterocicloalquilo no puede estar sustituido.

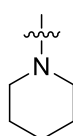
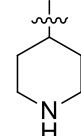
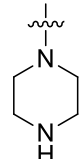
[0060] En cierto esquema:

[0061] Cuando R^1 es independientemente C_3 - C_{14} heterocicloalquilo sustituido por un R^{1-8} , el C_3 - C_{14} heterocicloalquilo es, por ejemplo, C_3 - C_{14} heterocicloalquilo monocíclico, C_3 - C_{14} espiro heterocicloalquilo, C_3 - C_{14} heterocicloalquilo condensado o C_3 - C_{14} heterocicloalquilo puenteado.

[0062] El C_3 - C_{14} heterocicloalquilo monocíclico es, por ejemplo, " C_3 - C_9 heterocicloalquilo monocíclico que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S", por ejemplo, " C_3 - C_5 heterocicloalquilo monocíclico que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S", por ejemplo, " C_3 - C_5 heterocicloalquilo monocíclico que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S" y que está conectado a un anillo de benceno por un átomo de nitrógeno, por ejemplo,

azetidino, , morfolino, piperidino o piperazino.

[0063] El azetidino es por ejemplo . El morfolino es por ejemplo . El piperidino es por

ejemplo  o . El piperazino es por ejemplo .

[0064] En cierto esquema:

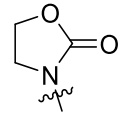
[0065] Cuando R^1 es independientemente C_3 - C_{14} heterocicloalquilo sustituido por un R^{1-8} , el heteroátomo del C_3 - C_{14} heterocicloalquilo no puede estar sustituido excepto R^{1-8} .

[0066] En cierto esquema:

[0067] Cuando R^1 es independientemente C_3 - C_{14} heterocicloalquilo sustituido por un R^{1-8} , el metileno en el C_3 - C_{14} heterocicloalquilo no puede estar sustituido.

[0068] En cierto esquema:

[0069] Cuando R^1 es independientemente C_3 - C_{14} heterocicloalquilo sustituido por un R^{1-8} , el C_3 - C_{14}

heterocicloalquilo puede tal vez ser sustituido por un R^{1-8} .

[0070] En cierto esquema:

[0071] Cuando R^{1-3} y R^{1-4} son independientemente C_1 - C_7 alquilo, el C_1 - C_7 alquilo es, por ejemplo, C_1 - C_3 alquilo, por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo.

[0072] En cierto esquema:

[0073] Cuando R^{1-3-1} es independientemente C_1 - C_7 alquilo, el C_1 - C_7 alquilo es, por ejemplo, C_1 - C_3 alquilo, por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo.

[0074] En cierto esquema:

[0075] Cuando R^{1-3-2} es C_3-C_{14} cicloalquilo, el C_3-C_{14} cicloalquilo es, por ejemplo, C_3-C_{14} cicloalquilo monocíclico, por ejemplo C_3-C_6 cicloalquilo monocíclico, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, por ejemplo ciclopropilo.

[0076] En cierto esquema:

[0077] Cuando R^{1-3-2} es C_3-C_{14} cicloalquilo, el C_3-C_{14} cicloalquilo es, por ejemplo, C_3-C_{14} cicloalquilo saturado.

[0078] En cierto esquema:

[0079] Cuando R^{1-5} es independientemente C_3-C_{14} heterocicloalquilo, el C_3-C_{14} heterocicloalquilo es, por ejemplo, C_3-C_{14} heterocicloalquilo monocíclico, C_3-C_{14} espiro heterocicloalquilo, C_3-C_{14} heterocicloalquilo condensado o C_3-C_{14} heterocicloalquilo puenteado.

[0080] El C_3-C_{14} heterocicloalquilo monocíclico es, por ejemplo, " C_3-C_9 heterocicloalquilo monocíclico que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S", por ejemplo, " C_3-C_5 heterocicloalquilo monocíclico que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S", por ejemplo, " C_3-C_5 heterocicloalquilo monocíclico que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre uno o dos de N, O y S" y que está conectado a un anillo de benceno por un átomo de nitrógeno, por ejemplo, azetidinitilo.

[0081] El azetidinitilo es por ejemplo .

[0082] En cierto esquema:

[0083] Cuando R^{1-5} es independientemente C_3-C_{14} heterocicloalquilo, el heteroátomo del C_3-C_{14} heterocicloalquilo no puede estar sustituido.

[0084] En cierto esquema:

[0085] Cuando R^{1-5} es independientemente C_3-C_{14} heterocicloalquilo, el metileno en el C_3-C_{14} heterocicloalquilo no puede estar sustituido.

[0086] En cierto esquema:

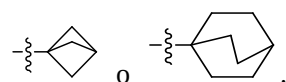
[0087] Cuando R^{1-5-1} y R^{1-5-2} son independientemente C_1-C_7 alquilo, el C_1-C_7 alquilo es, por ejemplo, C_1-C_3 alquilo, por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo.

[0088] En cierto esquema:

[0089] Cuando R^{1-5-1} y R^{1-5-2} son independientemente C_3-C_{14} cicloalquilo, el C_3-C_{14} cicloalquilo es, por ejemplo, C_3-C_{14} cicloalquilo monocíclico, C_3-C_{14} espiro cicloalquilo, C_3-C_{14} cicloalquilo condensado o C_3-C_{14} cicloalquilo puenteado.

[0090] El C_3-C_{14} cicloalquilo monocíclico es, por ejemplo, C_3-C_6 cicloalquilo monocíclico, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, por ejemplo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

[0091] El C_3-C_{14} cicloalquilo puenteado es, por ejemplo, C_5-C_8 cicloalquilo puenteado, por ejemplo



[0092] En cierto esquema:

[0093] Cuando R^{1-5-1} y R^{1-5-2} son independientemente C_3-C_{14} cicloalquilo, el C_3-C_{14} cicloalquilo es, por

ejemplo, C₃-C₁₄ cicloalquilo saturado.

[0094] En cierto esquema:

[0095] Cuando R¹⁻⁵⁻³ es independientemente C₁-C₇ alquilo, el C₁-C₇ alquilo es, por ejemplo, C₁-C₃ alquilo, por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo.

[0096] En cierto esquema:

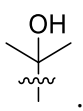
[0097] Cuando R¹⁻⁹ es independientemente C₁-C₇ alquilo, el C₁-C₇ alquilo es, por ejemplo, C₁-C₃ alquilo, por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo.

[0098] En cierto esquema:

[0099] Cuando R² es C₂-C₇ alquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁻², el C₂-C₇ alquilo es, por ejemplo, C₂-C₄ alquilo, por ejemplo etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *ter*-butilo, por ejemplo isopropilo.

[0100] En cierto esquema:

[0101] Cuando R² es C₂-C₇ alquilo sustituido por un R²⁻², R²⁻² es hidroxilo; el C₂-C₇ alquilo sustituido por

un R²⁻² es por ejemplo .

[0102] En cierto esquema:

[0103] Cuando R² es C₃-C₁₄ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁻², el C₃-C₁₄ heterocicloalquilo es, por ejemplo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo monocíclico, C₃-C₁₄ espiro heterocicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo condensado o C₃-C₁₄ heterocicloalquilo puenteado.

[0104] El C₃-C₁₄ heterocicloalquilo monocíclico es, por ejemplo, "C₃-C₉ heterocicloalquilo monocíclico que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S ", por ejemplo, " C₃-C₅ heterocicloalquilo monocíclico que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S ", por ejemplo, " C₃-C₅ heterocicloalquilo monocíclico que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre uno o dos de N, O y S "y que está conectado a un anillo de benceno por un átomo de nitrógeno, por ejemplo, oxetanilo.

[0105] El morfolinil oxetanilo es, por ejemplo, oxetan-3-ilo.

[0106] En cierto esquema:

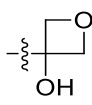
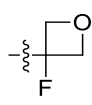
[0107] Cuando R² es C₃-C₁₄ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁻², el heteroátomo del C₃-C₁₄ heterocicloalquilo no puede estar sustituido excepto R²⁻².

[0108] En cierto esquema:

[0109] Cuando R² es C₃-C₁₄ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁻², el metileno en el C₃-C₁₄ heterocicloalquilo no puede estar sustituido.

[0110] En cierto esquema:

[0111] Cuando R² es C₃-C₁₄ heterocicloalquilo sustituido por un R²⁻², R²⁻² es halógeno o hidroxilo; el C₃-

C₁₄ heterocicloalquilo sustituido por un R²⁻² es por ejemplo  o .

[0112] En cierto esquema:

[0113] La proporción de cada isómero en el compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **II** puede ser igual, por ejemplo, racemato.

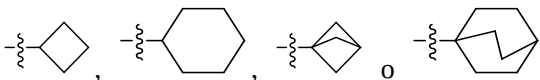
[0114] En cierto esquema:

[0115] Los átomos del compuesto de pirazolopirimidina representados por la fórmula **II**, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo, el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el metabolito del mismo o el profármaco del mismo pueden existir todos en su abundancia natural.

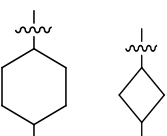
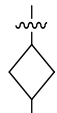
[0116] En cierto esquema:

[0117] A es C₃-C₂₀ cicloalquilo sustituido por un R¹.

[0118] En cierto esquema:

[0119] A es ", sustituido por uno o dos R¹".

[0120] En cierto esquema:

[0121] A es  o  R¹.

[0122] En cierto esquema:

[0123] R¹ es independientemente halógeno, -CN, -NR¹⁻³R¹⁻⁴, -C(=O)R¹⁻⁵, -C(=NR¹⁻⁶)R¹⁻⁷, =NOR¹⁻⁹ o "C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R¹⁻⁸.

[0124] R¹⁻³ y R¹⁻⁴ son independientemente hidrógeno, -S(=O)₂R¹⁻³⁻¹, -C(=O)R¹⁻³⁻², -C(=NR¹⁻³⁻³)NR¹⁻³⁻⁵R¹⁻³⁻⁶, -S(=O)₂NR¹⁻³⁻⁷R¹⁻³⁻⁸, -C(=O)NR¹⁻³⁻⁹R¹⁻³⁻¹⁰ o "C₁-C₇ alquilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R¹⁻³⁻¹¹;

[0125] R¹⁻³⁻¹ y R¹⁻³⁻² son independientemente "C₁-C₇ alquilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo o C₆-C₁₀ arilo" opcionalmente sustituido con uno o dos R¹⁻³⁻¹⁻¹"; R¹⁻³⁻¹⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo;

[0126] R¹⁻³⁻³ es independientemente hidrógeno;

[0127] R¹⁻³⁻⁵, R¹⁻³⁻⁶, R¹⁻³⁻⁷, R¹⁻³⁻⁸, R¹⁻³⁻⁹ y R¹⁻³⁻¹⁰ son independientemente hidrógeno, C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0128] R¹⁻³⁻¹¹ es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, C₁-C₇ alquilo, C₁-C₇ alcoxi, C₁-C₇ alquiltio, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo, C₁-C₇ heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos R¹⁻³⁻¹¹⁻¹"; R¹⁻³⁻¹¹⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0129] R¹⁻⁵ es independientemente hidrógeno, -NR¹⁻⁵⁻¹R¹⁻⁵⁻², -O¹⁻⁵⁻³ o "C₁-C₇ alquilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R¹⁻⁵⁻⁴;

[0130] R¹⁻⁵⁻¹ y R¹⁻⁵⁻² son independientemente hidrógeno, C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0131] R¹⁻⁵⁻³ es independientemente hidrógeno, C₁-C₇ alquilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄

heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo;

[0132] R¹⁻⁵⁻⁴ es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, C₁-C₇ alquilo, C₁-C₇ alcoxi, C₁-C₇ alquiltio, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo, C₁-C₇ heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos R¹⁻⁵⁻⁴⁻¹"; R¹⁻⁵⁻⁴⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0133] R¹⁻⁶ es independientemente hidrógeno, -CN, -OH;

[0134] R¹⁻⁷ es independientemente hidrógeno, -NR¹⁻⁷⁻²R¹⁻⁷⁻³;

[0135] R¹⁻⁷⁻² y R¹⁻⁷⁻³ son independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0136] o, R¹⁻⁷⁻² y R¹⁻⁷⁻³ junto con el átomo de nitrógeno se unen para formar una C₃-C₁₄ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R¹⁻⁷⁻²⁻¹; uno o más metilenos en el C₃-C₁₄ heterocicloalquilo están opcional e independientemente sustituidos con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre; R¹⁻⁷⁻²⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0137] R¹⁻⁸ es independientemente oxo, halógeno, -OH, amino, mercapto, ciano, C₁-C₇ alquilo, C₁-C₇ alcoxi, C₁-C₇ alquiltio, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo, C₁-C₇ heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos R¹⁻⁸⁻¹"; R¹⁻⁸⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0138] R¹⁻⁹ es independientemente hidrógeno o C₁-C₇ alquilo.

[0139] En cierto esquema:

[0140] R¹ es independientemente halógeno, -CN, -NR¹⁻³R¹⁻⁴, -C(=O)R¹⁻⁵, -C(=NR¹⁻⁶)R¹⁻⁷ o "C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R¹⁻⁸;

[0141] R¹⁻³ y R¹⁻⁴ son independientemente hidrógeno, -S(=O)₂R¹⁻³⁻¹, -C(=O)R¹⁻³⁻², -C(=NR¹⁻³⁻³)NR¹⁻³⁻⁵R¹⁻³⁻⁶, -S(=O)₂NR¹⁻³⁻⁷R¹⁻³⁻⁸, -C(=O)NR¹⁻³⁻⁹R¹⁻³⁻¹⁰ o "C₁-C₇ alquilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R¹⁻³⁻¹¹;

[0142] R¹⁻³⁻¹ y R¹⁻³⁻² son independientemente "C₁-C₇ alquilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo o C₆-C₁₀ arilo" opcionalmente sustituido con uno o dos R¹⁻³⁻¹⁻¹; R¹⁻³⁻¹⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo;

[0143] R¹⁻³⁻³ es independientemente hidrógeno;

[0144] R¹⁻³⁻⁵, R¹⁻³⁻⁶, R¹⁻³⁻⁷, R¹⁻³⁻⁸, R¹⁻³⁻⁹ y R¹⁻³⁻¹⁰ son independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0145] R¹⁻³⁻¹¹ es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, C₁-C₇ alquilo, C₁-C₇ alcoxi, C₁-C₇ alquiltio, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo, C₁-C₇ heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos R¹⁻³⁻¹¹⁻¹"; R¹⁻³⁻¹¹⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0146] R¹⁻⁵ es independientemente hidrógeno, -NR¹⁻⁵⁻¹R¹⁻⁵⁻², -O¹⁻⁵⁻³ o "C₁-C₇ alquilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R¹⁻⁵⁻⁴;

[0147] R¹⁻⁵⁻¹ y R¹⁻⁵⁻² son independientemente hidrógeno, C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0148] R¹⁻⁵⁻³ es independientemente hidrógeno, C₁-C₇ alquilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo;

[0149] R¹⁻⁵⁻⁴ es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, C₁-C₇ alquilo, C₁-C₇

alcoxi, C₁-C₇ alquiltio, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo, C₁-C₇ heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos R¹⁻⁵⁻⁴⁻¹"; R¹⁻⁵⁻⁴⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0150] R¹⁻⁶ es independientemente hidrógeno, -CN, -OH;

[0151] R¹⁻⁷ es independientemente hidrógeno, -NR¹⁻⁷⁻²R¹⁻⁷⁻³;

[0152] R¹⁻⁷⁻² y R¹⁻⁷⁻³ son independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0153] o, R¹⁻⁷⁻² y R¹⁻⁷⁻³ junto con el átomo de nitrógeno se unen para formar una C₃-C₁₄ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R¹⁻⁷⁻²⁻¹; uno o más metilenos en el C₃-C₁₄ heterocicloalquilo están opcional e independientemente sustituidos con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre; R¹⁻⁷⁻²⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0154] R¹⁻⁸ es independientemente halógeno, -OH, amino, mercapto, ciano, C₁-C₇ alquilo, C₁-C₇ alcoxi, C₁-C₇ alquiltio, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo, C₁-C₇ heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos R¹⁻⁸⁻¹"; R¹⁻⁸⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo.

[0155] En cierto esquema:

[0156] R¹ es independientemente ciano, halógeno, -NR¹⁻³R¹⁻⁴, -C (= O) R¹⁻⁵, -C (= NR¹⁻⁶) R¹⁻⁷, = NOR¹⁻⁹, C₁-C₇ heteroarilo o "C₃-C₁₄ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un R¹⁻⁸".

[0157] En cierto esquema:

[0158] R¹ es independientemente ciano, halógeno, -NR¹⁻³R¹⁻⁴, -C (= O) R¹⁻⁵, -C (= NR¹⁻⁶) R¹⁻⁷, C₁-C₇ heteroarilo o C₃-C₁₄ heterocicloalquilo.

[0159] En cierto esquema:

[0160] R¹ es -CN, -NR¹⁻³R¹⁻⁴, -C (= O) R¹⁻⁵, = NOR¹⁻⁹, o "C₃-C₁₄ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un R¹⁻⁸".

[0161] En cierto esquema:

[0162] R¹ es independiente -NR¹⁻³R¹⁻⁴, -C (= O) R¹⁻⁵ o C₃-C₁₄ heterocicloalquilo.

[0163] En cierto esquema:

[0164] R¹⁻³ y R¹⁻⁴ son independientemente hidrógeno, -S (= O)₂R¹⁻³⁻¹, -C (= O) R¹⁻³⁻², -C (= NR¹⁻³⁻³) NR¹⁻³⁻⁵R¹⁻³⁻⁶, o C₁-C₇ alquilo;

[0165] R¹⁻³⁻¹ y R¹⁻³⁻² son independientemente C₁-C₇ alquilo, o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0166] R¹⁻³⁻³ es hidrógeno;

[0167] R¹⁻³⁻⁵ y R¹⁻³⁻⁶ son hidrógeno.

[0168] En cierto esquema:

[0169] R¹⁻³ y R¹⁻⁴ son independientemente hidrógeno, -S (= O)₂R¹⁻³⁻¹ o C₁-C₇ alquilo; R¹⁻³⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo.

[0170] En cierto esquema:

[0171] R¹⁻⁵ es independiente -NR¹⁻⁵⁻¹R¹⁻⁵⁻², -O¹⁻⁵⁻³ o C₃-C₁₄ heterocicloalquilo; R¹⁻⁵⁻¹ y R¹⁻⁵⁻² son independientemente hidrógeno, C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo; R¹⁻⁵⁻³ es independientemente hidrógeno o C₁-C₇ alquilo.

[0172] En cierto esquema:

[0173] R¹⁻⁵ es independiente -NR¹⁻⁵⁻¹R¹⁻⁵⁻², -O¹⁻⁵⁻³ o C₃-C₁₄ heterocicloalquilo; R¹⁻⁵⁻¹ y R¹⁻⁵⁻² son

independientemente hidrógeno, C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo; R¹⁻⁵⁻³ es hidrógeno.

[0174] En cierto esquema:

[0175] R¹⁻⁸ es independientemente oxo.

[0176] En cierto esquema:

[0177] R¹⁻⁹ es independientemente hidrógeno o C₁-C₇ alquilo.

[0178] En cierto esquema:

[0179] R² es "C₂-C₇ alquilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo o C₃-C₁₄ heterocicloalquilo "opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁻²;

[0180] R²⁻² es independientemente halógeno o hidroxilo.

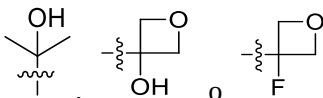
[0181] En cierto esquema:

[0182] R² es "C₂-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ heterocicloalquilo sustituido por un R^{2-2''}; R²⁻² es halógeno o hidroxilo.

[0183] En cierto esquema:

[0184] R² es "C₂-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ heterocicloalquilo sustituido por un R^{2-2''}; R²⁻² es hidroxilo.

[0185] En cierto esquema:

[0186] R² es .

[0187] En cierto esquema:

[0188] X es N.

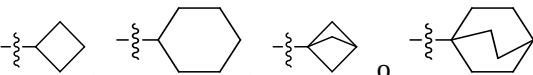
[0189] En cierto esquema:

[0190] R¹ es = NOR¹⁻⁹; R¹⁻⁹ es independientemente hidrógeno o C₁-C₇ alquilo.

[0191] En cierto esquema:

[0192] R¹⁻³⁻⁵, R¹⁻³⁻⁶, R¹⁻³⁻⁷, R¹⁻³⁻⁸, R¹⁻³⁻⁹ y R¹⁻³⁻¹⁰ son hidrógeno.

[0193] En cierto esquema:

[0194] A es "  sustituido por uno o dos R^{1''};

[0195] X es CH o N;

[0196] R¹ es independientemente halógeno, -CN, -NR¹⁻³R¹⁻⁴, -C(=O)R¹⁻⁵, -C(=NR¹⁻⁶)R¹⁻⁷, =NOR¹⁻⁹ o "C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo "opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R¹⁻⁸.

[0197] R¹⁻³ y R¹⁻⁴ son independientemente hidrógeno, -S(=O)₂R¹⁻³⁻¹, -C(=O)R¹⁻³⁻², -C(=NR¹⁻³⁻³)NR¹⁻³⁻⁵R¹⁻³⁻⁶, -S(=O)₂NR¹⁻³⁻⁷R¹⁻³⁻⁸, -C(=O)NR¹⁻³⁻⁹R¹⁻³⁻¹⁰ o "C₁-C₇ alquilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo "opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R¹⁻³⁻¹¹;

[0198] R¹⁻³⁻¹ y R¹⁻³⁻² son independientemente "C₁-C₇ alquilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo o C₆-C₁₀ arilo "opcionalmente sustituido con uno o dos R¹⁻³⁻¹⁻¹; R¹⁻³⁻¹⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo;

[0199] R¹⁻³⁻³ es independientemente hidrógeno;

[0200] R¹⁻³⁻⁵, R¹⁻³⁻⁶, R¹⁻³⁻⁷, R¹⁻³⁻⁸, R¹⁻³⁻⁹ y R¹⁻³⁻¹⁰ son independientemente hidrógeno, C₁-C₇ alquilo o C₃-

C₁₄ cicloalquilo;

[0201] R¹⁻³⁻¹¹ es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, C₁-C₇ alquilo, C₁-C₇ alcoxi, C₁-C₇ alquiltio, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo, C₁-C₇ heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos R^{1-3-11-1'}"; R¹⁻³⁻¹¹⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0202] R¹⁻⁵ es independientemente hidrógeno, -NR¹⁻⁵⁻¹R¹⁻⁵⁻², -O¹⁻⁵⁻³ o "C₁-C₇ alquilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R¹⁻⁵⁻⁴;

[0203] R¹⁻⁵⁻¹ y R¹⁻⁵⁻² son independientemente hidrógeno, C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0204] R¹⁻⁵⁻³ es independientemente hidrógeno, C₁-C₇ alquilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo;

[0205] R¹⁻⁵⁻⁴ es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, C₁-C₇ alquilo, C₁-C₇ alcoxi, C₁-C₇ alquiltio, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo, C₁-C₇ heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos R^{1-5-4-1'}"; R¹⁻⁵⁻⁴⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0206] R¹⁻⁶ es independientemente hidrógeno, -CN, -OH;

[0207] R¹⁻⁷ es independientemente hidrógeno, -NR¹⁻⁷⁻²R¹⁻⁷⁻³;

[0208] R¹⁻⁷⁻² y R¹⁻⁷⁻³ son independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0209] o, R¹⁻⁷⁻² y R¹⁻⁷⁻³ junto con el átomo de nitrógeno se unen para formar una C₃-C₁₄ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R¹⁻⁷⁻²⁻¹; uno o más metilenos en el C₃-C₁₄ heterocicloalquilo están opcional e independientemente sustituidos con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre; R¹⁻⁷⁻²⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0210] R¹⁻⁸ es independientemente oxo, halógeno, -OH, amino, mercapto, ciano, C₁-C₇ alquilo, C₁-C₇ alcoxi, C₁-C₇ alquiltio, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo, C₁-C₇ heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos R^{1-8-1'}"; R¹⁻⁸⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0211] R¹⁻⁹ es independientemente hidrógeno o C₁-C₇ alquilo;

[0212] R² es "C₂-C₇ alquilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo o C₃-C₁₄ heterocicloalquilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁻²;

[0213] R²⁻² es independientemente halógeno o hidroxilo;

[0214] en cualquiera de los casos anteriores, los heteroátomos en el C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₁-C₇ heteroarilos se seleccionan independientemente de uno o más de boro, silicio, oxígeno, azufre, selenio, nitrógeno y fósforo; el número de heteroátomos es independientemente 1, 2, 3 o 4.

[0215] En cierto esquema:

[0216] A es C₃-C₂₀ cicloalquilo sustituido con uno o dos R¹;

[0217] X es CH o N;

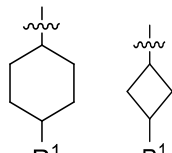
[0218] R¹ es independientemente ciano, halógeno, -NR¹⁻³R¹⁻⁴, -C(=O)R¹⁻⁵, -C(=NR¹⁻⁶)R¹⁻⁷, =NOR¹⁻⁹, C₁-C₇ heteroarilo o "C₃-C₁₄ heterocicloalquilo" opcionalmente sustituido con un R¹⁻⁸;

[0219] R¹⁻³ y R¹⁻⁴ son independientemente hidrógeno, -S(=O)₂R¹⁻³⁻¹, -C(=O)R¹⁻³⁻², -C(=NR¹⁻³⁻³)NR¹⁻³⁻⁵R¹⁻³⁻⁶, o C₁-C₇ alquilo;

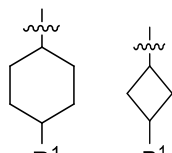
[0220] R¹⁻³⁻¹ y R¹⁻³⁻² son independientemente C₁-C₇ alquilo, o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

- [0221] R^{1-3-3} es hidrógeno;
- [0222] R^{1-3-5} y R^{1-3-6} son hidrógeno;
- [0223] R^{1-5} es independiente $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-O^{1-5-3}$ o C_3-C_{14} heterocicloalquilo; R^{1-5-1} y R^{1-5-2} son independientemente hidrógeno, C_1-C_7 alquilo o C_3-C_{14} cicloalquilo; R^{1-5-3} es independientemente hidrógeno o C_1-C_7 alquilo;
- [0224] R^{1-8} es independientemente oxo;
- [0225] R^{1-9} es independientemente hidrógeno o C_1-C_7 alquilo;
- [0226] R^2 es " C_2-C_7 alquilo o C_3-C_{14} heterocicloalquilo sustituido por un R^{2-2} "; R^{2-2} es halógeno o hidroxilo.
- [0227] En cierto esquema:
- [0228] A es C_3-C_{20} cicloalquilo sustituido por un R^1 ;
- [0229] X es CH o N;
- [0230] R^1 es $-CN$, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $=NOR^{1-9}$, o " C_3-C_{14} heterocicloalquilo" opcionalmente sustituido con un R^{1-8} ;
- [0231] R^{1-3} y R^{1-4} son independientemente hidrógeno, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$, $-C(=O)R^{1-3-2}$, $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$, o C_1-C_7 alquilo;
- [0232] R^{1-3-1} y R^{1-3-2} son independientemente C_1-C_7 alquilo, o C_3-C_{14} cicloalquilo;
- [0233] R^{1-3-3} es hidrógeno;
- [0234] R^{1-3-5} y R^{1-3-6} son hidrógeno;
- [0235] R^{1-5} es $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-O^{1-5-3}$ o C_3-C_{14} heterocicloalquilo;
- [0236] R^{1-5-1} y R^{1-5-2} son independientemente hidrógeno, C_1-C_7 alquilo o C_3-C_{14} cicloalquilo;
- [0237] R^{1-5-3} es independientemente hidrógeno o C_1-C_7 alquilo;
- [0238] R^{1-8} es independientemente oxo;
- [0239] R^{1-9} es independientemente hidrógeno o C_1-C_7 alquilo;
- [0240] R^2 es " C_2-C_7 alquilo o C_3-C_{14} heterocicloalquilo sustituido por un R^{2-2} "; R^{2-2} es hidroxilo.
- [0241] En cierto esquema:
- [0242] A es C_3-C_{20} cicloalquilo sustituido por un R^1 ;
- [0243] X es CH o N;
- [0244] R^1 es $-CN$, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $=NOR^{1-9}$, o " C_3-C_{14} heterocicloalquilo" opcionalmente sustituido con un R^{1-8} ;
- [0245] R^{1-3} y R^{1-4} son independientemente hidrógeno, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$, $-C(=O)R^{1-3-2}$, $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$, o C_1-C_7 alquilo;
- [0246] R^{1-3-1} y R^{1-3-2} son independientemente C_1-C_7 alquilo, o C_3-C_{14} cicloalquilo;
- [0247] R^{1-3-3} es hidrógeno;
- [0248] R^{1-3-5} y R^{1-3-6} son hidrógeno;
- [0249] R^{1-5} es $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-O^{1-5-3}$ o C_3-C_{14} heterocicloalquilo;
- [0250] R^{1-5-1} y R^{1-5-2} son independientemente hidrógeno, C_1-C_7 alquilo o C_3-C_{14} cicloalquilo;
- [0251] R^{1-5-3} es hidrógeno;

- [0252] R^{1-8} es independientemente oxo;
 [0253] R^{1-9} es independientemente hidrógeno o C_1 - C_7 alquilo;
 [0254] R^2 es " C_2 - C_7 alquilo o C_3 - C_{14} heterocicloalquilo sustituido por un $R^{2-2''}$ "; R^{2-2} es hidroxilo.
 [0255] En cierto esquema:

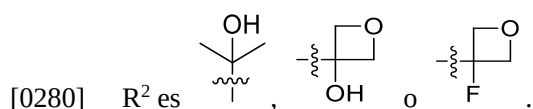


- [0256] A es R^1 o R^1 ;
 [0257] X es CH o N;
 [0258] R^1 es -CN, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $=NOR^{1-9}$, o " C_3 - C_{14} heterocicloalquilo "opcionalmente sustituido con un R^{1-8} ;
 [0259] R^{1-3} y R^{1-4} son independientemente hidrógeno, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$, $-C(=O)R^{1-3-2}$, $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$, o C_1 - C_7 alquilo;
 [0260] R^{1-3-1} y R^{1-3-2} son independientemente C_1 - C_7 alquilo, o C_3 - C_{14} cicloalquilo;
 [0261] R^{1-3-3} es hidrógeno;
 [0262] R^{1-3-5} y R^{1-3-6} son hidrógeno;
 [0263] R^{1-5} es $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-O^{1-5-3}$ o C_3 - C_{14} heterocicloalquilo; R^{1-5-1} y R^{1-5-2} son independientemente hidrógeno, C_1 - C_7 alquilo o C_3 - C_{14} cicloalquilo; R^{1-5-3} es hidrógeno o C_1 - C_7 alquilo;
 [0264] R^{1-8} es independientemente oxo;
 [0265] R^{1-9} es independientemente hidrógeno o C_1 - C_7 alquilo;
 [0266] R^2 es " C_2 - C_7 alquilo o C_3 - C_{14} heterocicloalquilo sustituido por un $R^{2-2''}$ "; R^{2-2} es hidroxilo.
 [0267] En cierto esquema:

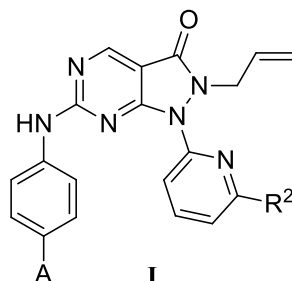


- [0268] A es R^1 o R^1 ;
 [0269] X es CH o N;
 [0270] R^1 es independientemente -CN, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $=NOR^{1-9}$, o " C_3 - C_{14} heterocicloalquilo "opcionalmente sustituido con un R^{1-8} ;
 [0271] R^{1-3} y R^{1-4} son independientemente hidrógeno, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$, $-C(=O)R^{1-3-2}$, $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$, o C_1 - C_7 alquilo;
 [0272] R^{1-3-1} y R^{1-3-2} son independientemente C_1 - C_7 alquilo, o C_3 - C_{14} cicloalquilo;
 [0273] R^{1-3-3} es hidrógeno;
 [0274] R^{1-3-5} y R^{1-3-6} son hidrógeno;
 [0275] R^{1-5} es independiente $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-O^{1-5-3}$, o C_3 - C_{14} heterocicloalquilo;
 [0276] R^{1-5-1} y R^{1-5-2} son independientemente hidrógeno, C_1 - C_7 alquilo, o C_3 - C_{14} cicloalquilo;
 [0277] R^{1-5-3} es independientemente hidrógeno o C_1 - C_7 alquilo;
 [0278] R^{1-8} es independientemente oxo;

[0279] R^{1-9} es independientemente hidrógeno o C_1 - C_7 alquilo;



[0281] En un cierto esquema, el compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **II** puede ser un compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **I**:



[0282] donde, A es C_3 - C_{20} cicloalquilo sustituido con uno o dos R^1 ;

[0283] R^1 es independientemente halógeno, $-O^{1-1}$, $-SR^{1-2}$, $-CN$, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $-C(=NR^{1-6})R^{1-7}$ o " C_2 - C_7 alqueno, C_2 - C_8 alqueno, C_3 - C_{14} cicloalquilo, C_3 - C_{14} heterocicloalquilo, C_6 - C_{10} arilo o C_1 - C_7 heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{1-8} ;

[0284] R^{1-1} es independientemente " C_1 - C_7 alquilo, C_2 - C_7 alqueno, C_2 - C_7 alqueno, C_3 - C_{14} cicloalquilo, C_3 - C_{14} heterocicloalquilo, C_6 - C_{10} arilo o C_1 - C_7 heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{1-1-1} ;

[0285] R^{1-1-1} es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, C_1 - C_7 alquilo, C_1 - C_7 alcoxi, C_1 - C_7 alquiltio, C_2 - C_7 alqueno, C_2 - C_7 alqueno, C_3 - C_{14} cicloalquilo, C_3 - C_{14} heterocicloalquilo, C_6 - C_{10} arilo, C_1 - C_7 heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos $R^{1-1-1-1}$ "; $R^{1-1-1-1}$ es independientemente C_1 - C_7 alquilo o C_3 - C_{14} cicloalquilo;

[0286] R^{1-2} es independientemente " C_1 - C_7 alquilo, C_2 - C_7 alqueno, C_2 - C_7 alqueno, C_3 - C_{14} cicloalquilo, C_3 - C_{14} heterocicloalquilo, C_6 - C_{10} arilo o C_1 - C_7 heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{1-2-1} ;

[0287] R^{1-2-1} es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, C_1 - C_7 alquilo, C_1 - C_7 alcoxi, C_1 - C_7 alquiltio, C_2 - C_7 alqueno, C_2 - C_7 alqueno, C_3 - C_{14} cicloalquilo, C_3 - C_{14} heterocicloalquilo, C_6 - C_{10} arilo, C_1 - C_7 heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos $R^{1-2-1-1}$ "; $R^{1-2-1-1}$ es independientemente C_1 - C_7 alquilo o C_3 - C_{14} cicloalquilo;

[0288] R^{1-3} y R^{1-4} son independientemente hidrógeno, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$, $-C(=O)R^{1-3-2}$, $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$, $-S(=O)_2NR^{1-3-7}R^{1-3-8}$, $-C(=O)NR^{1-3-9}R^{1-3-10}$ o " C_1 - C_7 alquilo, C_2 - C_7 alqueno, C_2 - C_7 alqueno, C_3 - C_{14} cicloalquilo, C_3 - C_{14} heterocicloalquilo, C_6 - C_{10} arilo o C_1 - C_7 heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{1-3-11} ;

[0289] o, R^{1-3} y R^{1-4} junto con el átomo de nitrógeno se unen para formar una C_3 - C_{14} heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{1-3-12} ; uno o más metilenos en el C_3 - C_{14} heterocicloalquilo están opcional e independientemente sustituidos con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, sulfonilo, sulfonilo, carbonilo, vinilideno o $-N(R^{1-3-13})$; R^{1-3-13} es independientemente una C_1 - C_7 alquilo o C_3 - C_{14} cicloalquilo;

- [0290] R^{1-3-1} y R^{1-3-2} son independientemente "C₁-C₇ alquilo, C₂-C₇ alquenilo, C₂-C₇ alquinilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo o C₆-C₁₀ arilo opcionalmente sustituido con uno o dos $R^{1-3-1-1}$ "; $R^{1-3-1-1}$ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;
- [0291] R^{1-3-3} es independientemente hidrógeno, -CN, C₁-C₇ alquilo, C₂-C₇ alquenilo, C₂-C₇ alquinilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;
- [0292] R^{1-3-5} , R^{1-3-6} , R^{1-3-7} , R^{1-3-8} , R^{1-3-9} y R^{1-3-10} son independientemente C₁-C₇ alquilo, C₂-C₇ alquenilo, C₂-C₇ alquinilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;
- [0293] o, R^{1-3-5} y R^{1-3-6} junto con el átomo de nitrógeno se unen para formar una C₃-C₁₄ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres $R^{1-3-5-1}$; uno o más metilenos en el C₃-C₁₄ heterocicloalquilo están opcional e independientemente sustituidos con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, sulfinilo, sulfonilo, carbonilo, vinilideno o -N ($R^{1-3-5-2}$); $R^{1-3-5-1}$ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo; $R^{1-3-5-2}$ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;
- [0294] o, R^{1-3-7} y R^{1-3-8} junto con el átomo de nitrógeno se unen para formar una C₃-C₁₄ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres $R^{1-3-7-1}$; uno o más metilenos en el C₃-C₁₄ heterocicloalquilo están opcional e independientemente sustituidos con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, sulfinilo, sulfonilo, carbonilo, vinilideno o -N ($R^{1-3-7-2}$); $R^{1-3-7-1}$ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo; $R^{1-3-7-2}$ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;
- [0295] o, R^{1-3-9} y R^{1-3-10} junto con el átomo de nitrógeno se unen para formar una C₃-C₁₄ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres $R^{1-3-9-1}$; uno o más metilenos en el C₃-C₁₄ heterocicloalquilo están opcional e independientemente sustituidos con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, sulfinilo, sulfonilo, carbonilo, vinilideno o -N ($R^{1-3-9-2}$); $R^{1-3-9-1}$ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo; $R^{1-3-9-2}$ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;
- [0296] R^{1-3-11} es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, C₁-C₇ alquilo, C₁-C₇ alcoxi, C₁-C₇ alquiltio, C₂-C₇ alquenilo, C₂-C₇ alquinilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo, C₁-C₇ heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos $R^{1-3-11-1}$ "; $R^{1-3-11-1}$ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;
- [0297] R^{1-3-12} es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, C₁-C₇ alquilo, C₁-C₇ alcoxi, C₁-C₇ alquiltio, C₂-C₇ alquenilo, C₂-C₇ alquinilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo, C₁-C₇ heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos $R^{1-3-12-1}$ "; $R^{1-3-12-1}$ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;
- [0298] R^{1-5} es independientemente hidrógeno, -NR¹⁻⁵⁻¹R¹⁻⁵⁻², -O¹⁻⁵⁻³ o "C₁-C₇ alquilo, C₂-C₇ alquenilo, C₂-C₇ alquinilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo opcionalmente sustituido "con uno, dos o tres R^{1-5-4} ;
- [0299] R^{1-5-1} y R^{1-5-2} son independientemente hidrógeno, C₁-C₇ alquilo, C₂-C₇ alquenilo, C₂-C₇ alquinilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;
- [0300] o, R^{1-5-1} y R^{1-5-2} junto con el átomo de nitrógeno se unen para formar una C₃-C₁₄ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres $R^{1-5-1-1}$; uno o más metilenos en el C₃-C₁₄ heterocicloalquilo están opcional e independientemente sustituidos con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, sulfinilo,

sulfonilo, carbonilo, vinilideno o $-N(R^{1-5-1-2})$; $R^{1-5-1-1}$ es independientemente C_1-C_7 alquilo o C_3-C_{14} cicloalquilo; $R^{1-5-1-2}$ es independientemente C_1-C_7 alquilo o C_3-C_{14} cicloalquilo;

[0301] R^{1-5-3} es independientemente hidrógeno, C_1-C_7 alquilo, C_2-C_7 alquenilo, C_2-C_7 alquinilo, C_3-C_{14} cicloalquilo, C_3-C_{14} heterocicloalquilo, C_6-C_{10} arilo o C_1-C_7 heteroarilo;

[0302] R^{1-5-4} es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, C_1-C_7 alquilo, C_1-C_7 alcoxi, C_1-C_7 alquiltio, C_2-C_7 alquenilo, C_2-C_7 alquinilo, C_3-C_{14} cicloalquilo, C_3-C_{14} heterocicloalquilo, C_6-C_{10} arilo, C_1-C_7 heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos $R^{1-5-4-1}$ "; $R^{1-5-4-1}$ es independientemente C_1-C_7 alquilo o C_3-C_{14} cicloalquilo;

[0303] R^{1-6} es independientemente hidrógeno, $-CN$, $-OH$ o " C_1-C_7 alquilo, C_2-C_7 alquenilo, C_2-C_7 alquinilo, C_3-C_{14} cicloalquilo, C_3-C_{14} heterocicloalquilo, C_6-C_{10} arilo o C_1-C_7 heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{1-6-1} ;

[0304] R^{1-6-1} es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, C_1-C_7 alquilo, C_1-C_7 alcoxi, C_1-C_7 alquiltio, C_2-C_7 alquenilo, C_2-C_7 alquinilo, C_3-C_{14} cicloalquilo, C_3-C_{14} heterocicloalquilo, C_6-C_{10} arilo, C_1-C_7 heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos $R^{1-6-1-1}$ "; $R^{1-6-1-1}$ es independientemente C_1-C_7 alquilo o C_3-C_{14} cicloalquilo;

[0305] R^{1-7} es independientemente hidrógeno, $-OR^{1-7-1}$, $-NR^{1-7-2}R^{1-7-3}$ o " C_1-C_7 alquilo, C_2-C_7 alquenilo, C_2-C_7 alquinilo, C_3-C_{14} cicloalquilo, C_3-C_{14} heterocicloalquilo, C_6-C_{10} arilo o C_1-C_7 heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{1-7-4} ;

[0306] R^{1-7-1} es independientemente hidrógeno, C_1-C_7 alquilo, C_2-C_7 alquenilo, C_2-C_7 alquinilo, C_3-C_{14} cicloalquilo, C_3-C_{14} heterocicloalquilo, C_6-C_{10} arilo o C_1-C_7 heteroarilo;

[0307] R^{1-7-2} y R^{1-7-3} son independientemente C_1-C_7 alquilo, C_2-C_7 alquenilo, C_2-C_7 alquinilo o C_3-C_{14} cicloalquilo;

[0308] o, R^{1-7-2} y R^{1-7-3} junto con el átomo de nitrógeno se unen para formar una C_3-C_{14} heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres $R^{1-7-2-1}$; uno o más metilenos en el C_3-C_{14} heterocicloalquilo están opcional e independientemente sustituidos con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, sulfonilo, carbonilo, vinilideno o $-N(R^{1-7-2-2})$; $R^{1-7-2-1}$ es independientemente C_1-C_7 alquilo o C_3-C_{14} cicloalquilo; $R^{1-7-2-2}$ es independientemente C_1-C_7 alquilo o C_3-C_{14} cicloalquilo;

[0309] R^{1-7-4} es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, C_1-C_7 alquilo, C_1-C_7 alcoxi, C_1-C_7 alquiltio, C_2-C_7 alquenilo, C_2-C_7 alquinilo, C_3-C_{14} cicloalquilo, C_3-C_{14} heterocicloalquilo, C_6-C_{10} arilo, C_1-C_7 heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos $R^{1-7-4-1}$ "; $R^{1-7-4-1}$ es independientemente C_1-C_7 alquilo o C_3-C_{14} cicloalquilo;

[0310] R^{1-8} es independientemente halógeno, $-OH$, amino, mercapto, ciano, C_1-C_7 alquilo, C_1-C_7 alcoxi, C_1-C_7 alquiltio, C_2-C_7 alquenilo, C_2-C_7 alquinilo, C_3-C_{14} cicloalquilo, C_3-C_{14} heterocicloalquilo, C_6-C_{10} arilo, C_1-C_7 heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos R^{1-8-1} "; R^{1-8-1} es independientemente C_1-C_7 alquilo o C_3-C_{14} cicloalquilo;

[0311] R^2 es $-O^{2-1}$, ciano, carboxilo o " C_2-C_7 alquilo, C_3-C_{14} cicloalquilo o C_3-C_{14} heterocicloalquilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{2-2} ;

[0312] R^{2-1} es C_1-C_7 alquilo, C_2-C_7 alquenilo, C_2-C_7 alquinilo, C_3-C_{14} cicloalquilo, C_3-C_{14}

heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo;

[0313] R²⁻² es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, C₁-C₇ alquilo, C₁-C₇ alcoxi, C₃-C₁₄ cicloalquilo o C₃-C₁₄ heterocicloalquilo;

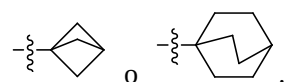
[0314] en cualquiera de los casos anteriores, los heteroátomos en el C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₁-C₇ heteroarilos se seleccionan independientemente de uno o más de boro, silicio, oxígeno, azufre, selenio, nitrógeno y fósforo; el número de heteroátomos es independientemente 1, 2, 3 o 4.

[0315] En un cierto esquema, algunos sustituyentes en el compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula I, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo, el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el metabolito del mismo o el profármaco del mismo pueden tener además las siguientes definiciones, y las definiciones de sustituyentes no implicados a continuación son las descritas en cualquiera de los anteriores. esquemas (en lo sucesivo, "en un esquema determinado"):

[0316] Cuando A es C₃-C₂₀ cicloalquilo sustituido con uno o dos R¹, la C₃-C₂₀ cicloalquilo es, por ejemplo, C₃-C₂₀ cicloalquilo monocíclico, C₃-C₂₀ espiro cicloalquilo, C₃-C₂₀ cicloalquilo condensado o C₃-C₂₀ cicloalquilo puenteado.

[0317] El C₃-C₂₀ cicloalquilo monocíclico es, por ejemplo, C₃-C₆ cicloalquilo monocíclico, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, por ejemplo ciclohexilo.

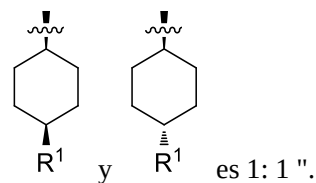
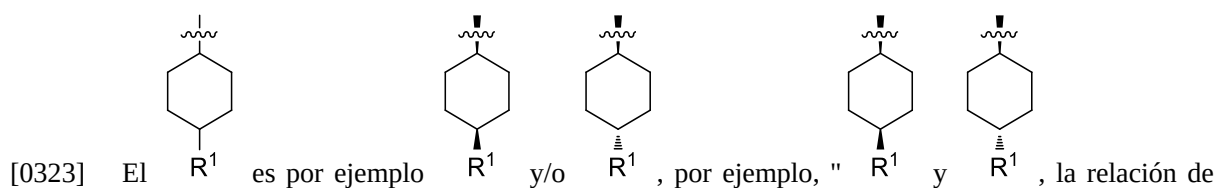
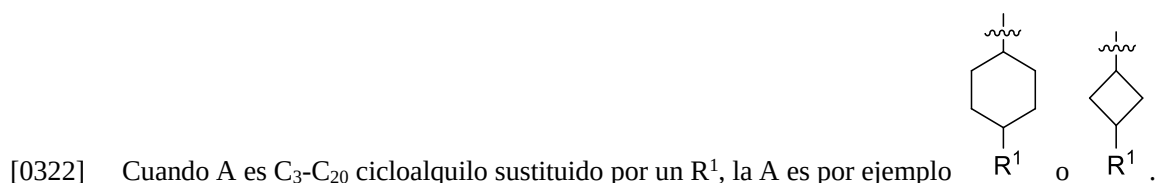
[0318] El C₃-C₂₀ cicloalquilo puenteado es, por ejemplo, C₅-C₈ cicloalquilo puenteado, por ejemplo

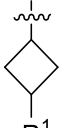
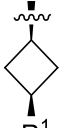
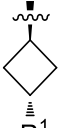
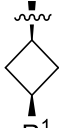
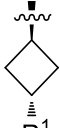
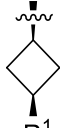
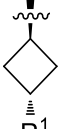


[0319] En cierto esquema:

[0320] Cuando A es C₃-C₂₀ cicloalquilo sustituido con uno o dos R¹, el C₃-C₂₀ cicloalquilo es, por ejemplo, C₃-C₂₀ cicloalquilo saturado.

[0321] En cierto esquema:

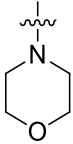
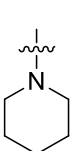
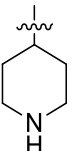
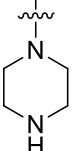


[0324] El  es por ejemplo  y/o , por ejemplo, "  y , la relación de  y  es 1: 1".

[0325] En cierto esquema:

[0326] Cuando R^1 es independientemente C_3 - C_{14} heterocicloalquilo, el C_3 - C_{14} heterocicloalquilo es, por ejemplo, C_3 - C_{14} heterocicloalquilo monocíclico, C_3 - C_{14} espiro heterocicloalquilo, C_3 - C_{14} heterocicloalquilo condensado o C_3 - C_{14} heterocicloalquilo puenteado.

[0327] El C_3 - C_{14} heterocicloalquilo monocíclico es, por ejemplo, " C_3 - C_9 heterocicloalquilo monocíclico que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S", por ejemplo, " C_3 - C_5 heterocicloalquilo monocíclico que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S", por ejemplo, " C_3 - C_5 heterocicloalquilo monocíclico que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S" y que está conectado a un anillo de benceno por un átomo de nitrógeno, por ejemplo, azetidínilo, morfolínilo, piperidínilo o piperazinilo.

[0328] El azetidínilo es por ejemplo . El morfolínilo es por ejemplo . El piperidínilo es por ejemplo  o . El piperazinilo es por ejemplo .

[0329] En cierto esquema:

[0330] Cuando R^1 es independientemente C_3 - C_{14} heterocicloalquilo, el heteroátomo del C_3 - C_{14} heterocicloalquilo no puede estar sustituido.

[0331] En cierto esquema:

[0332] Cuando R^1 es independientemente C_3 - C_{14} heterocicloalquilo, el metileno en el C_3 - C_{14} heterocicloalquilo no puede estar sustituido.

[0333] En cierto esquema:

[0334] Cuando R^{1-3} y R^{1-4} son independientemente C_1 - C_7 alquilo, el C_1 - C_7 alquilo es, por ejemplo, C_1 - C_3 alquilo, por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo.

[0335] En cierto esquema:

[0336] Cuando R^{1-3-1} es independientemente C_1 - C_7 alquilo, el C_1 - C_7 alquilo es, por ejemplo, C_1 - C_3 alquilo, por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo.

[0337] En cierto esquema:

[0338] Cuando R^{1-5} es independientemente C_3 - C_{14} heterocicloalquilo, el C_3 - C_{14} heterocicloalquilo es, por ejemplo, C_3 - C_{14} heterocicloalquilo monocíclico, C_3 - C_{14} espiro heterocicloalquilo, C_3 - C_{14} heterocicloalquilo condensado o C_3 - C_{14} heterocicloalquilo puenteado.

[0339] El C_3 - C_{14} heterocicloalquilo monocíclico es, por ejemplo, " C_3 - C_9 heterocicloalquilo monocíclico que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S", por ejemplo, " C_3 - C_5 heterocicloalquilo monocíclico que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S", por ejemplo, " C_3 - C_5 heterocicloalquilo monocíclico que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre uno o dos de N, O y S" y que está conectado a un anillo de benceno por un átomo de nitrógeno, por ejemplo, azetidinio.

[0340] El azetidinio es por ejemplo .

[0341] En cierto esquema:

[0342] Cuando R^{1-5} es independientemente C_3 - C_{14} heterocicloalquilo, el heteroátomo del C_3 - C_{14} heterocicloalquilo no puede estar sustituido.

[0343] En cierto esquema:

[0344] Cuando R^{1-5} es independientemente C_3 - C_{14} heterocicloalquilo, el metileno en el C_3 - C_{14} heterocicloalquilo no puede estar sustituido.

[0345] En cierto esquema:

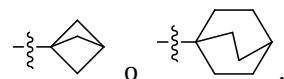
[0346] Cuando R^{1-5-1} y R^{1-5-2} son independientemente C_1 - C_7 alquilo, el C_1 - C_7 alquilo es, por ejemplo, C_1 - C_3 alquilo, por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo.

[0347] En cierto esquema:

[0348] Cuando R^{1-5-1} y R^{1-5-2} son independientemente C_3 - C_{14} cicloalquilo, el C_3 - C_{14} cicloalquilo es, por ejemplo, C_3 - C_{14} cicloalquilo monocíclico, C_3 - C_{14} espiro cicloalquilo, C_3 - C_{14} cicloalquilo condensado o C_3 - C_{14} cicloalquilo puenteado.

[0349] El C_3 - C_{14} cicloalquilo monocíclico es, por ejemplo, C_3 - C_6 cicloalquilo monocíclico, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, por ejemplo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

[0350] El C_3 - C_{14} cicloalquilo puenteado es, por ejemplo, C_5 - C_8 cicloalquilo puenteado, por ejemplo



[0351] En cierto esquema:

[0352] Cuando R^{1-5-1} y R^{1-5-2} son independientemente C_3 - C_{14} cicloalquilo, el C_3 - C_{14} cicloalquilo es, por ejemplo, C_3 - C_{14} cicloalquilo saturado.

[0353] En cierto esquema:

[0354] Cuando R^{1-5-3} es independientemente C_1 - C_7 alquilo, el C_1 - C_7 alquilo es, por ejemplo, C_1 - C_3 alquilo, por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo.

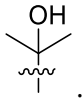
[0355] En cierto esquema:

[0356] Cuando R^2 es C_2 - C_7 alquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{2-2} , el C_2 - C_7 alquilo es, por ejemplo, C_2 - C_4 alquilo, por ejemplo etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *ter*-butilo,

por ejemplo isopropilo.

[0357] En cierto esquema:

[0358] Cuando R^2 es C_2-C_7 alquilo sustituido por un R^{2-2} , R^{2-2} es hidroxilo; el C_2-C_7 alquilo sustituido por

un R^{2-2} es por ejemplo .

[0359] En cierto esquema:

[0360] Cuando R^2 es C_3-C_{14} heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{2-2} , el C_3-C_{14} heterocicloalquilo es, por ejemplo, C_3-C_{14} heterocicloalquilo monocíclico, C_3-C_{14} espiro heterocicloalquilo, C_3-C_{14} heterocicloalquilo condensado o C_3-C_{14} heterocicloalquilo puenteado.

[0361] El C_3-C_{14} heterocicloalquilo monocíclico es, por ejemplo, " C_3-C_9 heterocicloalquilo monocíclico que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S ", por ejemplo, " C_3-C_5 heterocicloalquilo monocíclico que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S ", por ejemplo, " C_3-C_5 heterocicloalquilo monocíclico que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre uno o dos de N, O y S "y que está conectado a un anillo de benceno por un átomo de nitrógeno, por ejemplo, oxetanilo.

[0362] El morfolinil oxetanilo es, por ejemplo, oxetan-3-ilo.

[0363] En cierto esquema:

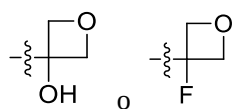
[0364] Cuando R^2 es C_3-C_{14} heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{2-2} , el heteroátomo del C_3-C_{14} heterocicloalquilo no puede estar sustituido excepto R^{2-2} .

[0365] En cierto esquema:

[0366] Cuando R^2 es C_3-C_{14} heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{2-2} , el metileno en el C_3-C_{14} heterocicloalquilo no puede estar sustituido.

[0367] En cierto esquema:

[0368] Cuando R^2 es C_3-C_{14} heterocicloalquilo sustituido por un R^{2-2} , R^{2-2} es halógeno o hidroxilo; el C_3-C_{14} heterocicloalquilo sustituido por un R^{2-2} es por ejemplo



o

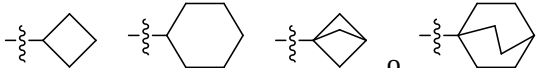
[0369] En cierto esquema:

[0370] La proporción de cada isómero en el compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **I** puede ser igual, por ejemplo, racemato.

[0371] En cierto esquema:

[0372] Los átomos del compuesto de pirazolopirimidina representados por la fórmula **I**, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo, el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el metabolito del mismo o el profármaco del mismo pueden existir todos en su abundancia natural.

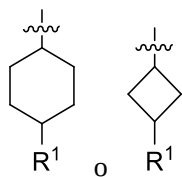
[0373] En cierto esquema:

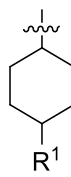
[0374] A es " sustituido por uno o dos $R^{1''}$.

[0375] En cierto esquema:

[0376] A es C₃-C₂₀ cicloalquilo sustituido por un R¹.

[0377] En cierto esquema:



[0378] A es  o .

[0379] En cierto esquema:

[0380] R¹ es independientemente halógeno, -CN, -NR¹⁻³R¹⁻⁴, -C(=O)R¹⁻⁵, -C(=NR¹⁻⁶)R¹⁻⁷ o "C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R¹⁻⁸;

[0381] R¹⁻³ y R¹⁻⁴ son independientemente hidrógeno, -S(=O)₂R¹⁻³⁻¹, -C(=O)R¹⁻³⁻², -C(=NR¹⁻³⁻³)NR¹⁻³⁻⁵R¹⁻³⁻⁶, -S(=O)₂NR¹⁻³⁻⁷R¹⁻³⁻⁸, -C(=O)NR¹⁻³⁻⁹R¹⁻³⁻¹⁰, o "C₁-C₇ alquilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R¹⁻³⁻¹¹;

[0382] R¹⁻³⁻¹ y R¹⁻³⁻² son independientemente "C₁-C₇ alquilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo o C₆-C₁₀ arilo" opcionalmente sustituido con uno o dos R¹⁻³⁻¹⁻¹; R¹⁻³⁻¹⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo;

[0383] R¹⁻³⁻³ es independientemente hidrógeno;

[0384] R¹⁻³⁻⁵, R¹⁻³⁻⁶, R¹⁻³⁻⁷, R¹⁻³⁻⁸, R¹⁻³⁻⁹ y R¹⁻³⁻¹⁰ son independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0385] R¹⁻³⁻¹¹ es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, C₁-C₇ alquilo, C₁-C₇ alcoxi, C₁-C₇ alquiltio, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo, C₁-C₇ heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos R¹⁻³⁻¹¹⁻¹"; R¹⁻³⁻¹¹⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0386] R¹⁻⁵ es independientemente hidrógeno, -NR¹⁻⁵⁻¹R¹⁻⁵⁻², -O¹⁻⁵⁻³ o "C₁-C₇ alquilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R¹⁻⁵⁻⁴;

[0387] R¹⁻⁵⁻¹ y R¹⁻⁵⁻² son independientemente hidrógeno, C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0388] R¹⁻⁵⁻³ es independientemente hidrógeno, C₁-C₇ alquilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo;

[0389] R¹⁻⁵⁻⁴ es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, C₁-C₇ alquilo, C₁-C₇ alcoxi, C₁-C₇ alquiltio, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo, C₁-C₇ heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos R¹⁻⁵⁻⁴⁻¹"; R¹⁻⁵⁻⁴⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0390] R¹⁻⁶ es independientemente hidrógeno, -CN, -OH;

[0391] R¹⁻⁷ es independientemente hidrógeno, -NR¹⁻⁷⁻²R¹⁻⁷⁻³;

[0392] R¹⁻⁷⁻² y R¹⁻⁷⁻³ son independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0393] o, R¹⁻⁷⁻² y R¹⁻⁷⁻³ junto con el átomo de nitrógeno se unen para formar un C₃-C₁₄ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R¹⁻⁷⁻²⁻¹; uno o más metilenos en el C₃-C₁₄ heterocicloalquilo están opcional e independientemente sustituidos con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre; R¹⁻⁷⁻²⁻¹ es

independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;

[0394] R¹⁻⁸ es independientemente halógeno, -OH, amino, mercapto, ciano, C₁-C₇ alquilo, C₁-C₇ alcoxi, C₁-C₇ alquiltio, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo, C₁-C₇ heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos R¹⁻⁸⁻¹"; R¹⁻⁸⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo.

[0395] En cierto esquema:

[0396] R¹ es independientemente ciano, halógeno, -NR¹⁻³R¹⁻⁴, -C(=O)R¹⁻⁵, -C(=NR¹⁻⁶)R¹⁻⁷, C₁-C₇ heteroarilo o C₃-C₁₄ heterocicloalquilo.

[0397] En cierto esquema:

[0398] R¹ es independiente -NR¹⁻³R¹⁻⁴, -C(=O)R¹⁻⁵ o C₃-C₁₄ heterocicloalquilo.

[0399] En cierto esquema:

[0400] R¹⁻³ y R¹⁻⁴ son independientemente hidrógeno, -S(=O)₂R¹⁻³⁻¹ o C₁-C₇ alquilo; R¹⁻³⁻¹ es independientemente C₁-C₇ alquilo.

[0401] En cierto esquema:

[0402] R¹⁻⁵ es independiente -NR¹⁻⁵⁻¹R¹⁻⁵⁻², -O¹⁻⁵⁻³ o C₃-C₁₄ heterocicloalquilo; R¹⁻⁵⁻¹ y R¹⁻⁵⁻² son independientemente hidrógeno, C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo; R¹⁻⁵⁻³ es independientemente hidrógeno o C₁-C₇ alquilo.

[0403] En cierto esquema:

[0404] R¹⁻⁵ es independiente -NR¹⁻⁵⁻¹R¹⁻⁵⁻², -O¹⁻⁵⁻³ o C₃-C₁₄ heterocicloalquilo; R¹⁻⁵⁻¹ y R¹⁻⁵⁻² son independientemente hidrógeno, C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo; R¹⁻⁵⁻³ es hidrógeno.

[0405] En cierto esquema:

[0406] R² es "C₂-C₇ alquilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo o C₃-C₁₄ heterocicloalquilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R²⁻²;

[0407] R²⁻² es independientemente halógeno o hidroxilo.

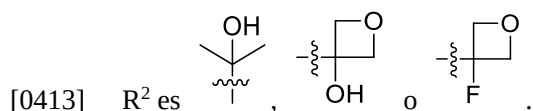
[0408] En cierto esquema:

[0409] R² es "C₂-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ heterocicloalquilo sustituido por un R²⁻²"; R²⁻² es halógeno o hidroxilo.

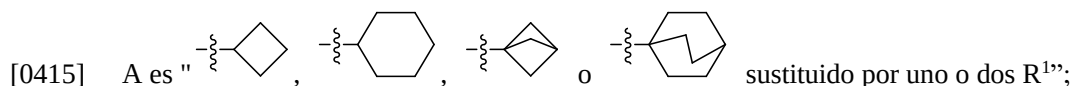
[0410] En cierto esquema:

[0411] R² es "C₂-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ heterocicloalquilo sustituido por un R²⁻²"; R²⁻² es hidroxilo.

[0412] En cierto esquema:



[0414] En cierto esquema:



[0416] R¹ es independientemente halógeno, -CN, -NR¹⁻³R¹⁻⁴, -C(=O)R¹⁻⁵, -C(=NR¹⁻⁶)R¹⁻⁷ o "C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R¹⁻⁸;

[0417] R¹⁻³ y R¹⁻⁴ son independientemente hidrógeno, -S(=O)₂R¹⁻³⁻¹, -C(=O)R¹⁻³⁻², -C(=NR¹⁻³⁻³)NR¹⁻

- $^{3-5}R^{1-3-6}$, $-S (= O)_2NR^{1-3-7}R^{1-3-8}$, $-C (= O) NR^{1-3-9}R^{1-3-10}$ o "C₁-C₇ alquilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{1-3-11} ;
- [0418] R^{1-3-1} y R^{1-3-2} son independientemente "C₁-C₇ alquilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo o C₆-C₁₀ arilo" opcionalmente sustituido con uno o dos $R^{1-3-1-1}$; $R^{1-3-1-1}$ es independientemente C₁-C₇ alquilo;
- [0419] R^{1-3-3} es independientemente hidrógeno;
- [0420] R^{1-3-5} , R^{1-3-6} , R^{1-3-7} , R^{1-3-8} , R^{1-3-9} y R^{1-3-10} son independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;
- [0421] R^{1-3-11} es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, C₁-C₇ alquilo, C₁-C₇ alcoxi, C₁-C₇ alquiltio, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo, C₁-C₇ heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos $R^{1-3-11-1}$ "; $R^{1-3-11-1}$ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;
- [0422] R^{1-5} es independientemente hidrógeno, $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-O^{1-5-3}$ o "C₁-C₇ alquilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{1-5-4} ;
- [0423] R^{1-5-1} y R^{1-5-2} son independientemente hidrógeno, C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;
- [0424] R^{1-5-3} es independientemente hidrógeno, C₁-C₇ alquilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ heteroarilo;
- [0425] R^{1-5-4} es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, C₁-C₇ alquilo, C₁-C₇ alcoxi, C₁-C₇ alquiltio, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo, C₁-C₇ heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos $R^{1-5-4-1}$ "; $R^{1-5-4-1}$ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;
- [0426] R^{1-6} es independientemente hidrógeno, $-CN$, $-OH$;
- [0427] R^{1-7} es independientemente hidrógeno, $-NR^{1-7-2}R^{1-7-3}$;
- [0428] R^{1-7-2} y R^{1-7-3} son independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;
- [0429] o, R^{1-7-2} y R^{1-7-3} junto con el átomo de nitrógeno se unen para formar un C₃-C₁₄ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres $R^{1-7-2-1}$; uno o más metilenos en el C₃-C₁₄ heterocicloalquilo están opcional e independientemente sustituidos con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre; $R^{1-7-2-1}$ es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;
- [0430] R^{1-8} es independientemente halógeno, $-OH$, amino, mercapto, ciano, C₁-C₇ alquilo, C₁-C₇ alcoxi, C₁-C₇ alquiltio, C₃-C₁₄ cicloalquilo, C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo, C₁-C₇ heteroarilo o "amino sustituido con uno o dos R^{1-8-1} "; R^{1-8-1} es independientemente C₁-C₇ alquilo o C₃-C₁₄ cicloalquilo;
- [0431] R^2 es "C₂-C₇ alquilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo o C₃-C₁₄ heterocicloalquilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^{2-2} ;
- [0432] R^{2-2} es independientemente halógeno o hidroxilo;
- [0433] en cualquiera de los casos anteriores, los heteroátomos en el C₃-C₁₄ heterocicloalquilo, C₁-C₇ los heteroarilos se seleccionan independientemente de uno o más de boro, silicio, oxígeno, azufre, selenio, nitrógeno y fósforo; el número de heteroátomos es independientemente 1, 2, 3 o 4.
- [0434] En cierto esquema:
- [0435] A es C₃-C₂₀ cicloalquilo sustituido con uno o dos R^1 ;

[0436] R^1 es independientemente ciano, halógeno, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $-C(=NR^{1-6})R^{1-7}$, C_1-C_7 heteroarilo o C_3-C_{14} heterocicloalquilo;

[0437] R^{1-3} y R^{1-4} son independientemente hidrógeno, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$ o C_1-C_7 alquilo; R^{1-3-1} es independientemente C_1-C_7 alquilo;

[0438] R^{1-5} es independiente $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-O^{1-5-3}$ o C_3-C_{14} heterocicloalquilo; R^{1-5-1} y R^{1-5-2} son independientemente hidrógeno, C_1-C_7 alquilo o C_3-C_{14} cicloalquilo; R^{1-5-3} es independientemente hidrógeno o C_1-C_7 alquilo;

[0439] R^2 es " C_2-C_7 alquilo o C_3-C_{14} heterocicloalquilo sustituido por un R^{2-2} "; R^{2-2} es halógeno o hidroxilo.

[0440] En cierto esquema:

[0441] A es C_3-C_{20} cicloalquilo sustituido por un R^1 ;

[0442] R^1 es $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$ o C_3-C_{14} heterocicloalquilo;

[0443] R^{1-3} y R^{1-4} son independientemente hidrógeno, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$ o C_1-C_7 alquilo; R^{1-3-1} es independientemente C_1-C_7 alquilo;

[0444] R^{1-5} es $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-O^{1-5-3}$ o C_3-C_{14} heterocicloalquilo; R^{1-5-1} y R^{1-5-2} son independientemente hidrógeno, C_1-C_7 alquilo o C_3-C_{14} cicloalquilo; R^{1-5-3} es hidrógeno o C_1-C_7 alquilo;

[0445] R^2 es C_2-C_7 alquilo o C_3-C_{14} heterocicloalquilo sustituido por un R^{2-2} ; R^{2-2} es hidroxilo.

[0446] En cierto esquema:

[0447] A es C_3-C_{20} cicloalquilo sustituido por un R^1 ;

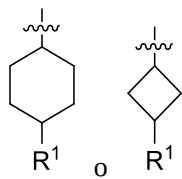
[0448] R^1 es $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$ o C_3-C_{14} heterocicloalquilo;

[0449] R^{1-3} y R^{1-4} son independientemente hidrógeno, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$ o C_1-C_7 alquilo; R^{1-3-1} es independientemente C_1-C_7 alquilo;

[0450] R^{1-5} es $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-O^{1-5-3}$ o C_3-C_{14} heterocicloalquilo; R^{1-5-1} y R^{1-5-2} son independientemente hidrógeno, C_1-C_7 alquilo o C_3-C_{14} cicloalquilo; R^{1-5-3} es hidrógeno;

[0451] R^2 es " C_2-C_7 alquilo o C_3-C_{14} heterocicloalquilo sustituido por un R^{2-2} "; R^{2-2} es hidroxilo.

[0452] En cierto esquema:



[0453] A es R^1 o R^1 ;

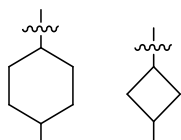
[0454] R^1 es $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$ o C_3-C_{14} heterocicloalquilo;

[0455] R^{1-3} y R^{1-4} son independientemente hidrógeno, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$ o C_1-C_7 alquilo; R^{1-3-1} es independientemente C_1-C_7 alquilo;

[0456] R^{1-5} es $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-O^{1-5-3}$ o C_3-C_{14} heterocicloalquilo; R^{1-5-1} y R^{1-5-2} son independientemente hidrógeno, C_1-C_7 alquilo o C_3-C_{14} cicloalquilo; R^{1-5-3} es hidrógeno o C_1-C_7 alquilo;

[0457] R^2 es " C_2-C_7 alquilo o C_3-C_{14} heterocicloalquilo sustituido por un R^{2-2} "; R^{2-2} es hidroxilo.

[0458] En cierto esquema:

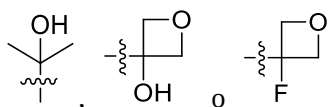


[0459] A es R^1 o R^1 ;

[0460] R^1 es $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$ o C_3-C_{14} heterocicloalquilo;

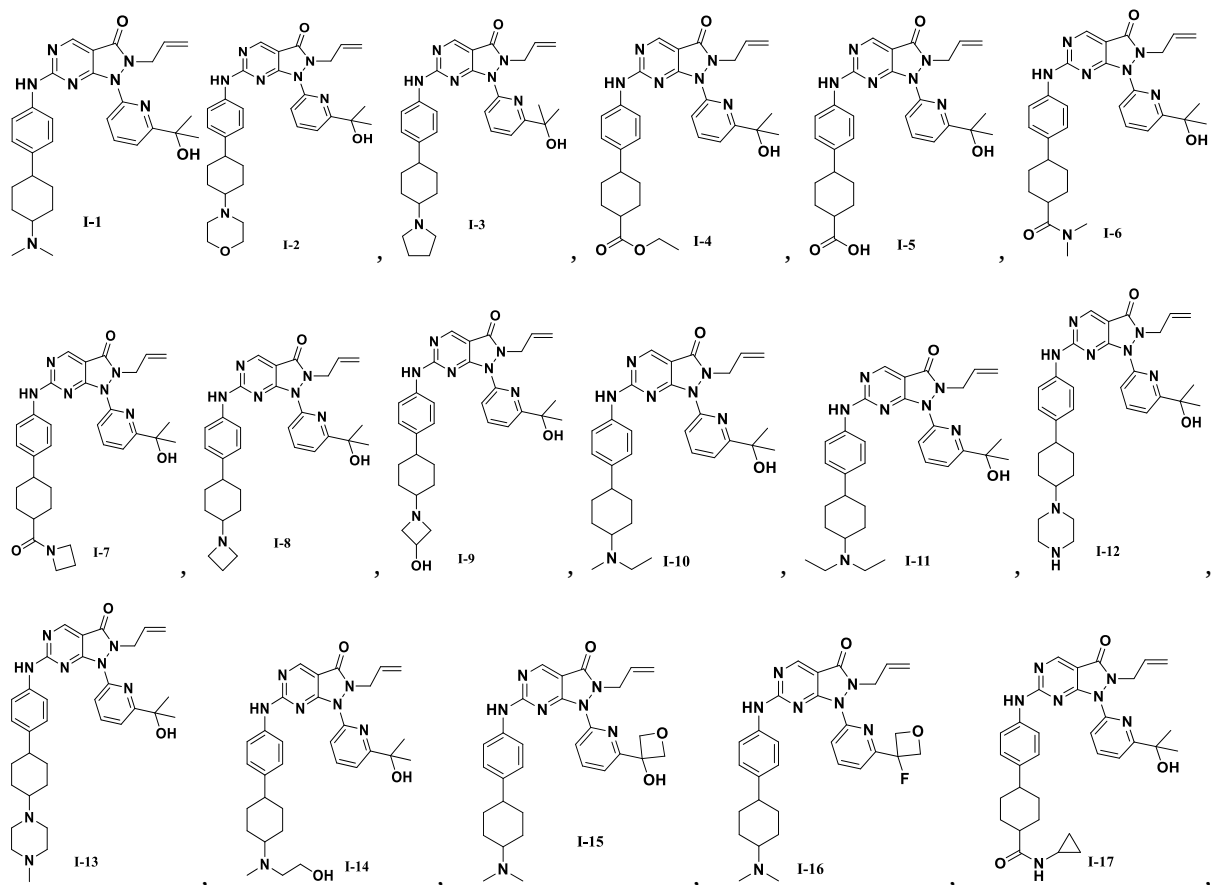
[0461] R^{1-3} y R^{1-4} son independientemente hidrógeno, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$ o C_1-C_7 alquilo; R^{1-3-1} es independientemente C_1-C_7 alquilo;

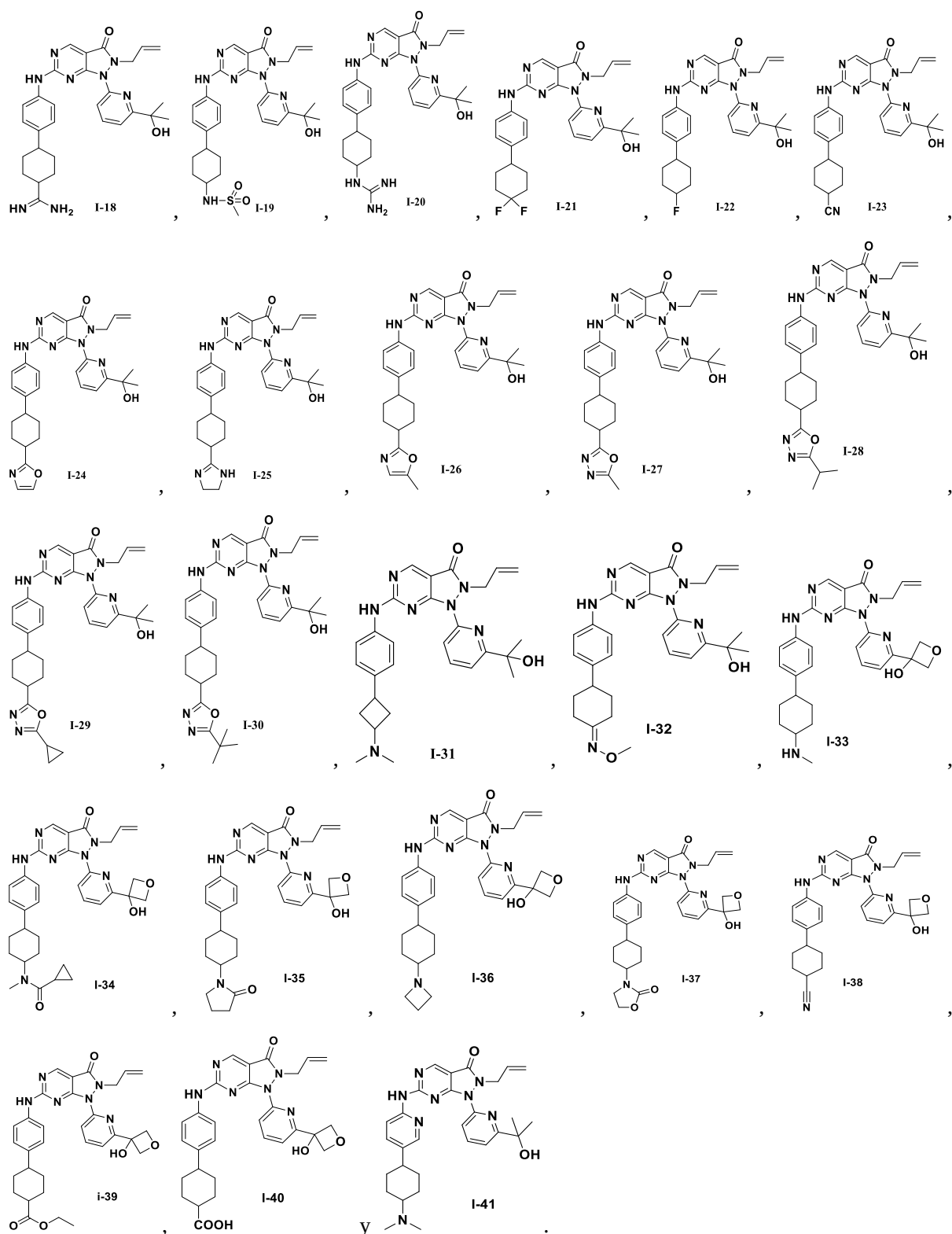
[0462] R^{1-5} es $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-O^{1-5-3}$ o C_3-C_{14} heterocicloalquilo; R^{1-5-1} y R^{1-5-2} son independientemente hidrógeno, C_1-C_7 alquilo o C_3-C_{14} cicloalquilo; R^{1-5-3} es hidrógeno o C_1-C_7 alquilo;



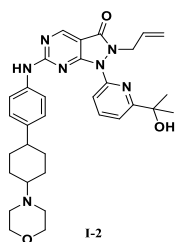
[0463] R^2 es , o .

[0464] En un cierto esquema, en el compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **II**, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo, el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el metabolito del mismo o el profármaco del mismo, el compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **II** es cualquiera de los siguientes compuestos:

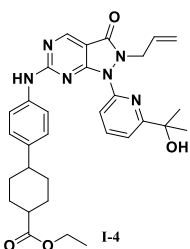




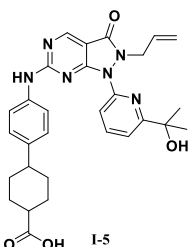
[0465] En un cierto esquema, en el compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **II**, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo, el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el metabolito del mismo o el profármaco del mismo, el compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **II** es cualquiera de los siguientes compuestos:



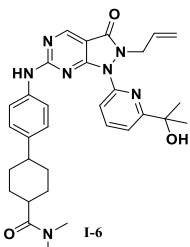
[0466] **1-2**, su ^1H RMN(400 MHz, MeOD) es δ 8,85 (s, 1 H), 8,00 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,68 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,62 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 5,78 - 5,68 (m, 1 H), 5,06 (d, $J = 10,3$ Hz, 1 H), 4,95 (s, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 3,82 - 3,76 (m, 1 H), 2,81 (s, 1 H), 2,71 (s, 3 H), 2,49 (s, 1 H), 2,08 (d, $J = 10,9$ Hz, 3 H), 1,94 (d, $J = 15,0$ Hz, 3 H), 1,72 (s, 4 H), 1,59 (d, $J = 7,0$ Hz, 6 H);



[0467] **1-4**, su ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) es δ 8,87 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,91 (td, $J = 7,9$, 1,5 Hz, 1 H), 7,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,54 (t, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 7,39 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 5,72 (ddt, $J = 16,4$, 10,2, 6,2 Hz, 1 H), 5,07 (dd, $J = 10,2$, 1,1 Hz, 1 H), 4,96 (dd, $J = 17,1$, 1,2 Hz, 1 H), 4,77 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 4,25 - 4,10 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,56 (dt, $J = 15,5$, 10,8 Hz, 1 H), 2,28 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 2,14 (d, $J = 10,6$ Hz, 1 H), 2,05 - 1,97 (m, 1 H), 1,78 (dd, $J = 19,0$, 8,5 Hz, 1 H), 1,67 (dt, $J = 10,1$, 6,1 Hz, 3 H), 1,61 (s, 6 H), 1,59 - 1,44 (m, 1 H), 1,34 - 1,26 (m, 3 H);

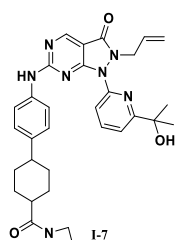


[0468] **1-5**, su ^1H RMN(400 MHz, MeOD) es δ 8,84 (d, $J = 1,4$ Hz, 1 H), 8,00 (td, $J = 7,9$, 4,0 Hz, 1 H), 7,83 - 7,76 (m, 1 H), 7,67 (dd, $J = 7,7$, 0,7 Hz, 1 H), 7,60 (dd, $J = 8,4$, 5,7 Hz, 2H), 7,19 (dd, $J = 13,2$, 8,6 Hz, 2H), 5,73 (ddd, $J = 17,0$, 6,1, 4,1 Hz, 1 H), 5,08 - 5,03 (m, 1 H), 4,95 (día, $J = 1,3$ Hz, 1 H), 4,86 - 4,79 (m, 2 H), 2,72 (s, 1 H), 2,58 (s, 1 H), 2,27 (d, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 2,13 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 1,96 (d, $J = 10,2$ Hz, 1 H), 1,80 - 1,66 (m, 4H), 1,64 - 1,52 (m, 7H);

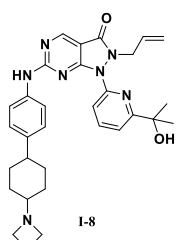


[0469] **1-6**, su ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) es δ 8,86 (d, $J = 4,2$ Hz, 1 H), 7,97 - 7,88 (m, 1 H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,53 (dd, $J = 12,3$, 8,5 Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,28 - 7,15 (m, 2 H), 5,80 - 5,65 (m, 1 H), 5,06 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 4,95 (d, $J = 17,1$ Hz, 1 H), 4,77 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,10 (d, $J = 12,1$ Hz, 3 H), 2,98 (s, 3 H), 2,67 - 2,57 (m, 1 H), 2,14 (dd, $J = 20,9$, 10,3 Hz, 1 H), 2,06 - 1,97 (m, 2 H),

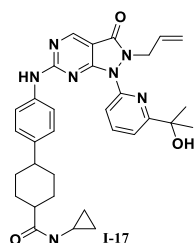
1,92 (d, $J = 14,0$ Hz, 1 H), 1,78 - 1,66 (m, 4 H), 1,61 (s, 6 H), 1,49 (dd, $J = 22,8, 12,2$ Hz, 1 H);



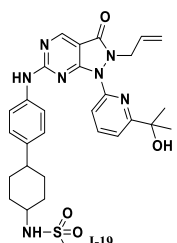
[0470] **1-7**, su ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) es δ 8,85 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 7,91 (dt, $J = 10,7, 7,9$ Hz, 1 H), 7,78 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,53 (dd, $J = 12,0, 8,5$ Hz, 2H), 7,39 (dd, $J = 7,6, 2,4$ Hz, 1 H), 7,22 (dd, $J = 19,5, 8,5$ Hz, 2H), 5,71 (ddt, $J = 16,4, 10,2, 6,2$ Hz, 1 H), 5,06 (d, $J = 10,2$ Hz, 1 H), 4,95 (d, $J = 17,1$ Hz, 1 H), 4,77 (d, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 4,21 (dd, $J = 16,4, 8,6$ Hz, 2H), 4,10 - 4,02 (m, 2H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 2,35 - 2,20 (m, 2H), 2,15 - 2,07 (m, 1H), 2,00 (dd, $J = 13,4, 3,0$ Hz, 2 H), 1,92 - 1,83 (m, 1 H), 1,79 - 1,63 (m, 4 H), 1,60 (s, 6 H), 1,48 (ddd, $J = 24,7, 12,5, 2,5$ Hz, 1 H);



[0471] **1-8**, su ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) es δ 8,86 (s, 1 H), 7,93 - 7,85 (m, 1 H), 7,78 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,39 (dd, $J = 7,6, 0,7$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 5,71 (ddt, $J = 16,4, 10,2, 6,2$ Hz, 1 H), 5,05 (dd, $J = 10,2, 1,1$ Hz, 1 H), 4,94 (dd, $J = 17,1, 1,3$ Hz, 1 H), 4,77 (d, $J = 6,2$ Hz, 2 H), 4,11 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 3,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 4 H), 2,52 - 2,43 (m, 1 H), 2,14 - 2,00 (m, 3 H), 1,92 (d, $J = 11,2$ Hz, 4 H), 1,60 (s, 6 H), 1,45 (dt, $J = 14,9, 7,5$ Hz, 2 H), 1,23 - 1,08 (m, 2 H);

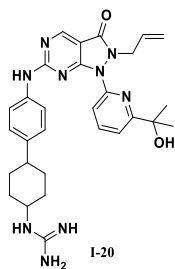


[0472] **1-17**, su ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) es δ 8,84 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 7,94 (dd, $J = 14,8, 6,9$ Hz, 1 H), 7,76 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,58 - 7,50 (m, 2 H), 7,42 (dd, $J = 7,5, 4,1$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 15,8, 8,5$ Hz, 2H), 5,71 (dd, $J = 11,5, 5,4$ Hz, 2H), 5,07 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 4,95 (d, $J = 17,1$ Hz, 1 H), 4,77 (d, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 2,82 - 2,72 (m, 1 H), 2,60 (s, 1 H), 2,12 - 2,01 (m, 3 H), 1,92 (d, $J = 12,5$ Hz, 1 H), 1,81 - 1,67 (m, 3 H), 1,62 (s, 6 H), 1,54 - 1,43 (m, 1 H), 0,93 - 0,78 (m, 3 H), 0,52 (s, 2H);

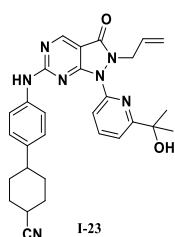


[0473] **1-19**, su ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) es δ 8,88 (s, 1 H), 7,91 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,77 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,40 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 5,78 - 5,66 (m, 1 H), 5,07 (dd, $J = 10,2, 1,0$ Hz, 1 H), 4,96 (dd, $J = 17,1, 1,2$ Hz, 1 H), 4,77 (d, $J = 6,2$ Hz, 2 H), 4,42

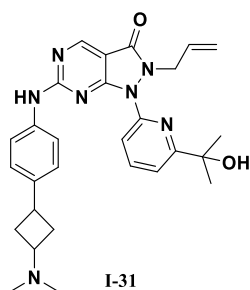
(d, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,49 - 3,35 (m, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 2,57 - 2,46 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 8H), 1,56-1,65 (m, 2H), 1,41-1,50 (m, 2H);



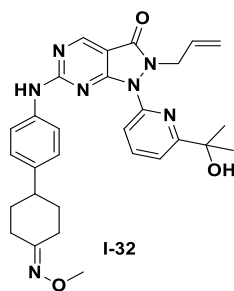
[0474] **I-20**, su ^1H RMN (400 MHz, MeOD) es δ 8,84 (s, 1 H), 8,02 (m, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 7,72-7,58 (m, 3 H), 7,25 (m, 2 H), 5,73 (ddt, J = 16,5, 10,3, 6,1 Hz, 1 H), 5,05 (dd, J = 10,2, 1,0 Hz, 1 H), 4,95 (d, 1 H), 4,83 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,54-3,42 (m, 1 H), 2,59 (m, 1 H), 2,14 (m, 1 H), 1,98 (m, 2 H), 1,83 (m, 1 H), 1,68 (m, 2 H), 1,60 (s, 6 H), 1,50 (m, 2H);



[0475] **I-23**, su ^1H RMN (400 MHz, DMSO) es δ 10,28 (s, 1 H), 8,88 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,09 - 7,97 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J = 20,6, 8,5 Hz, 3 H), 7,19 (dd, J = 11,1, 8,7 Hz, 2 H), 5,74 - 5,61 (m, 1 H), 5,00 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 4,82 (re, J = 17,1 Hz, 1 H), 4,69 (re, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,23 (s, 1 H), 2,74 (t, J = 12,1 Hz, 1 H), 2,53 (s, 1 H), 2,12 (re, J = 10,1 Hz, 1 H), 1,98 (re, J = 13,2 Hz, 1 H), 1,82 (re, J = 13,2 Hz, 2 H), 1,77-1,57 (m, 3 H), 1,49 (re, J = 18,2 Hz, 6 H);

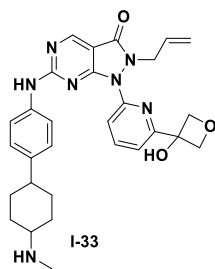


[0476] **I-31**, su ^1H RMN (400 MHz, DMSO) es δ 10,27 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,74 (dd, J = 22,6, 8,3 Hz, 3 H), 7,64 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,76-5,61 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,01 (dd, J = 10,3, 1,2Hz, 1H), 4,84 (re, J = 17,1 Hz, 1 H), 4,70 (re, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,62 (s, 1 H), 3,12 (s, 1 H), 2,71-2,58 (m, 8 H), 2,38 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 1,47 (s, 6 H), 1,32-1,24 (m, 1 H);

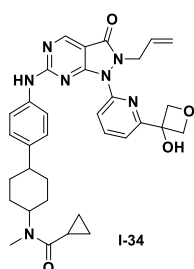


[0477] **I-32**, su ^1H RMN (400 MHz, DMSO) es δ 10,26 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,07 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J = 14,5, 7,9 Hz, 2 H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 5,74 - 5,60 (m, 1 H), 5,35 (s, 1 H), 5,00 (d, J = 10,3 Hz, 1 H), 4,83 (d, J = 17,1 Hz, 1 H), 4,69 (d, J = 5,6 Hz, 2 H),

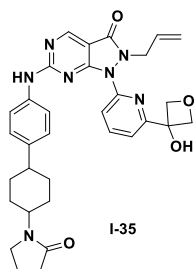
3,74 (s, 3 H), 3,24 - 3,15 (m, 1 H), 2,77 (t, J = 12,0 Hz, 1 H), 2,37 (d, J = 14,0 Hz, 1 H), 2,25 (td, J = 13,4, 4,6 Hz, 1 H), 1,99 - 1,84 (m, 3 H), 1,67 - 1,50 (m, 2 H), 1,49 (d, J = 14,0 Hz, 6 H);



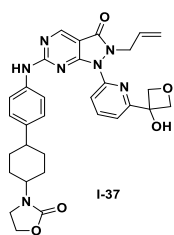
[0478] , su ^1H RMN(400 MHz, MeOD) es δ 8,86 (s, 0 H), 8,11-8,01 (m, 1 H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,83-5,74 (m, 1H), 5,09 (dd, J = 7,9, 4,4 Hz, 3H), 4,98 (dd, J = 17,1, 1,3 Hz, 2H), 4,85 (d, J = 6,7 Hz, 2 H), 2,87 (s, 1 H), 2,64 (s, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 1,97 - 1,67 (m, 8 H);



[0479] , su ^1H RMN(400 MHz, MeOD) es δ 8,87 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 8,06 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J = 7,8, 5,4 Hz, 2 H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,24 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,84 - 5,72 (m, 1 H), 5,09 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 5,07 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 5,02 - 4,94 (m, 2 H), 4,90 (s, 2 H), 4,84 (d, J = 6,7 Hz, 2 H), 3,15 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 3,08 (s, 1 H), 2,95 (s, 1 H), 2,71 (s, 1 H), 2,43 (s, 1 H), 1,93-2,03 (m, 3 H), 1,76 (s, 2 H), 1,51 (s, 1 H), 1,31 (d, J = 4,3 Hz, 3 H), 0,89 (dd, J = 20,1, 9,0 Hz, 4 H);

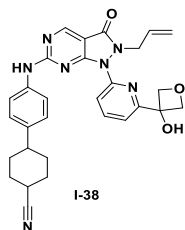


[0480] , su ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) es δ 8,87-8,79 (m, 1H), 8,14-8,07 (m, 1H), 8,04-7,96 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 1H), 7,61-7,50 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,01 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 5,72 (ddd, J = 16,6, 11,1, 8,6 Hz, 1H), 5,17 - 5,09 (m, 2H), 5,04 - 4,98 (m, 1H), 4,98 - 4,92 (m, 1H), 4,87 - 4,77 (m, 2H), 4,73 - 4,64 (m, 2H), 4,20 - 4,06 (m, 1H), 3,47 - 3,38 (m, 1H), 3,38 - 3,29 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,49-2,35 (m, 2H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,07-1,86 (m, 4H), 1,75-1,60 (m, 3H);

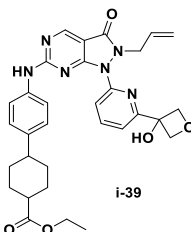


[0481] , su ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) es δ 8,77 (s, 1H), 8,16-8,07 (m, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,83-7,75 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 12,6, 6,1 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,5

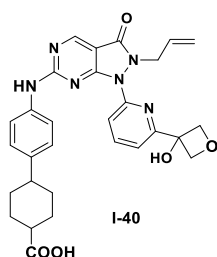
Hz, 1H), 5.72 (dd, $J = 17.0, 10.3$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 9.1, 6.1$ Hz, 2H), 4.96 (d, $J = 17.0$ Hz, 2H), 4.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.69 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.41 - 4.28 (m, 2H), 3.86 (s, 1 H), 3.77 (t, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 3.63-3.50 (m, 2 H), 2.98 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H), 1.97 (dd, $J = 18.9, 9.6$ Hz, 2H), 1.78 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 1.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H);



[0482] , su ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) es δ 8,69 (s, 1 H), 8,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 8,10 (dd, $J = 17,9, 7,6$ Hz, 1 H), 7,81- 7,72 (m, 1 H), 7,63-7,49 (m, 2 H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 5,70 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 5,15 (d, $J = 10,1$ Hz, 1 H), 5,14 - 5,07 (m, 1H), 4,95 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 4,83 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,71 (s, 2H), 2,54 (dd, $J = 24,9, 12,6$ Hz, 2H), 2,30 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,18 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 2,02 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,78 (d, $J = 16,1$ Hz, 1 H), 1,49 (dd, $J = 26,4, 11,2$ Hz, 2 H);

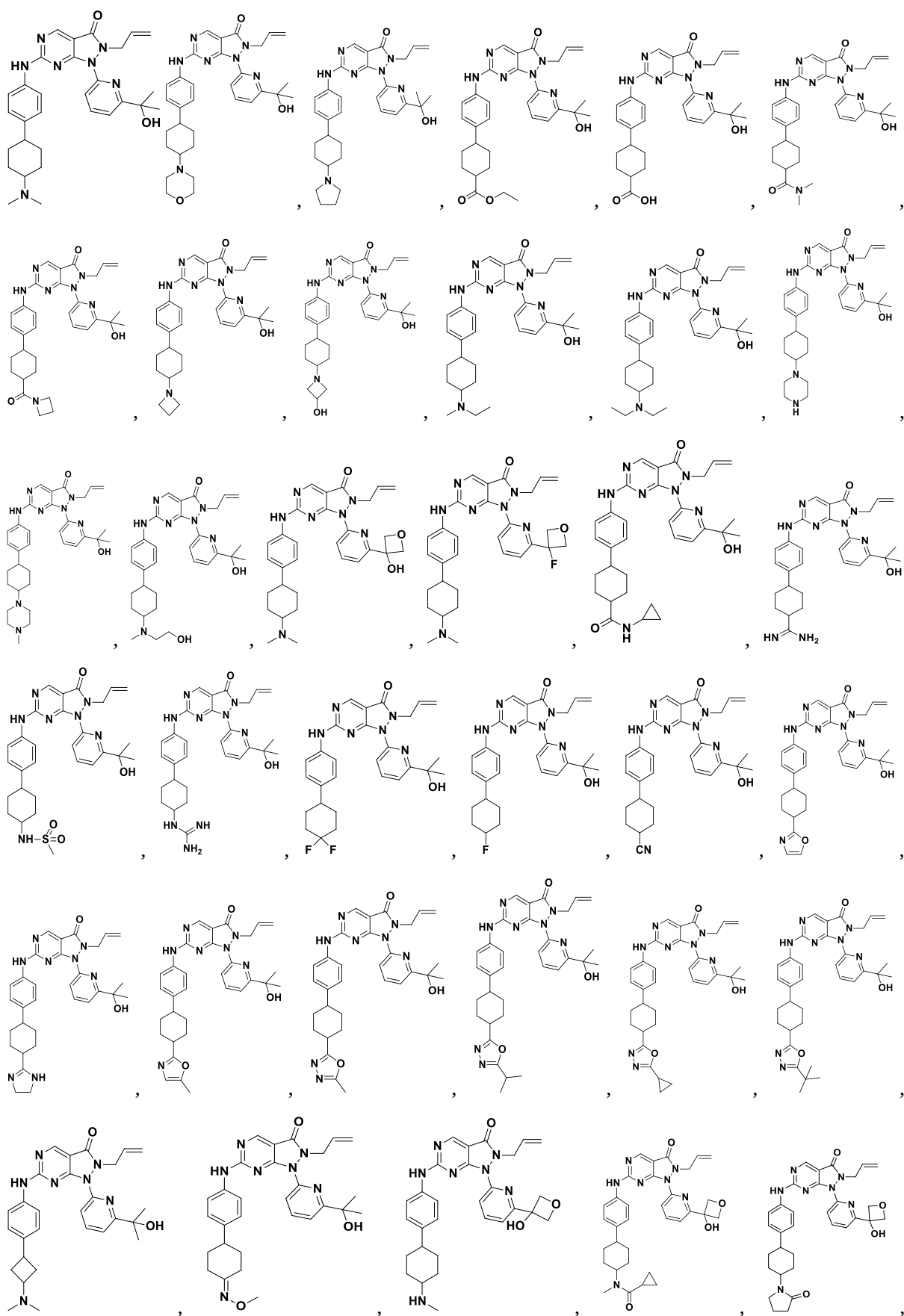


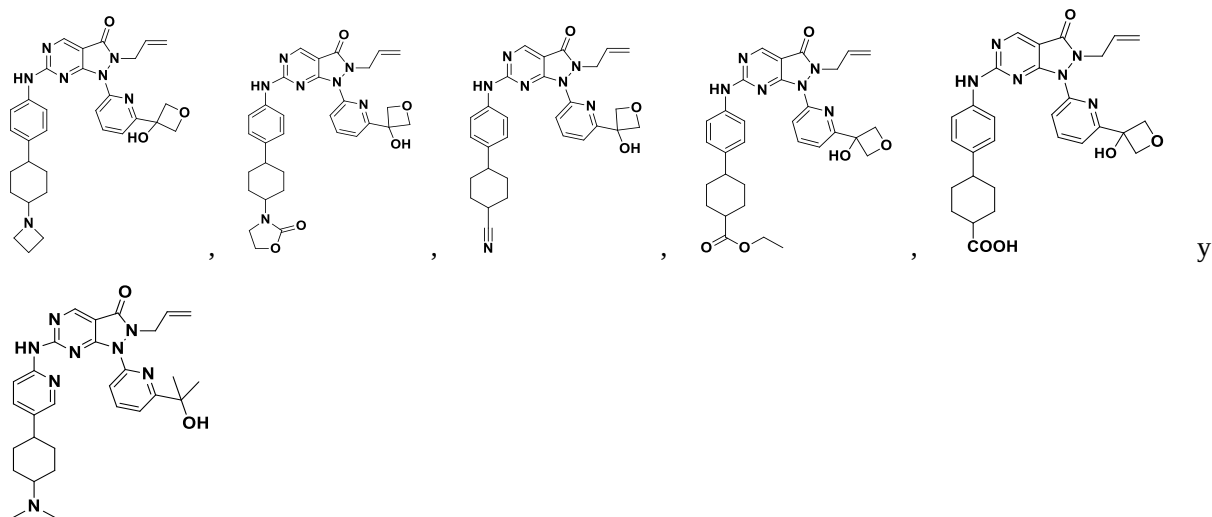
[0483] , su ^1H RMN (400 MHz, metanol- D_4) es δ 8,85 (d, $J = 1,1$ Hz, 1 H), 8,05 (td, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 1 H), 7,96 - 7,86 (m, 1 H), 7,67 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,59 (ddd, $J = 9,2, 4,6, 2,3$ Hz, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 5,78 (ddt, $J = 16,5, 10,1, 6,1$ Hz, 1 H), 5,12 - 5,07 (m, 2 H), 5,06 (t, $J = 1,3$ Hz, 1 H), 4,98 (dd, $J = 17,0, 1,4$ Hz, 1 H), 4,90 (d, $J = 1,4$ Hz, 2 H), 4,25 - 4,19 (m, 1 H), 4,14 (dd, $J = 14,1, 7,1$ Hz, 1 H), 2,34 - 2,12 (m, 2H), 2,07 (dd, $J = 17,0, 4,1$ Hz, 1H), 1,99 - 1,82 (m, 1H), 1,74 - 1,65 (m, 2H), 1,65 - 1,53 (m, 2H), 1,31 (d, $J = 4,2$ Hz, 3 H), 1,29 - 1,25 (m, 2 H);



[0484] , su ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) es δ 8,84 (s, 1 H), 8,05 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,66 (dd, $J = 7,6, 0,9$ Hz, 1 H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 5,84 - 5,74 (m, 1H), 5,10 - 5,07 (m, 2H), 5,06 (q, $J = 1,3$ Hz, 1H), 4,98 (dq, $J = 17,0, 1,4$ Hz, 1 H), 4,89 (dt, $J = 6,1, 1,4$ Hz, 2 H), 2,71 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 2,59 (s, 1 H), 2,24 (dd, $J = 16,4, 7,8$ Hz, 2 H), 2,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 1,73 (td, $J = 10,9, 6,8$ Hz, 6 H).

[0485] En un cierto esquema, en el compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **II**, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo, el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el metabolito del mismo o el profármaco del mismo, el compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **II** es cualquiera de los siguientes compuestos:

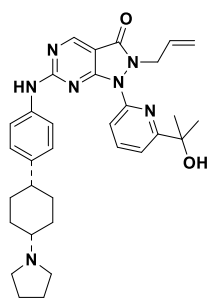




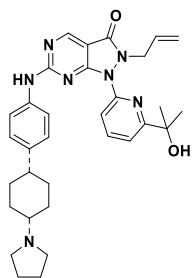
[0486] En un cierto esquema, en el compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **II**, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo, el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el metabolito del mismo o el profármaco del mismo, el compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **II** es cualquiera de los siguientes compuestos:

[0487] (I-1-1), su ^1H RMN(400 MHz, MeOD) es δ 8,85 (s, 1 H), 8,46 (s, 2 H), 7,99 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,65 (dd, $J = 16,6, 8,1$ Hz, 3 H), 7,22 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 5,73 (ddt, $J = 16,3, 10,2, 6,1$ Hz, 1 H), 5,05 (dd, $J = 10,3, 1,1$ Hz, 1 H), 4,93 (dd, $J = 17,1, 1,3$ Hz, 1 H), 4,82 (d, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 2,90 (s, 6 H), 2,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 2,21 (s, 2 H), 2,10 (d, $J = 10,6$ Hz, 2 H), 1,70 (d, $J = 11,4$ Hz, 4 H), 1,59 (s, 6 H);

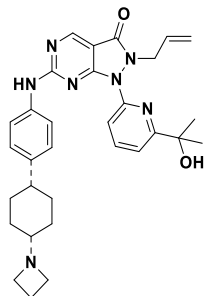
[0488] (I-1-2), su ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) es δ 8,86 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,95 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 5,72 (ddt, $J = 16,5, 10,3, 6,2$ Hz, 1 H), 5,06 (d, $J = 10,2$ Hz, 1 H), 4,95 (dd, $J = 17,1, 1,0$ Hz, 1 H), 4,75 (d, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 3,05 (m, 1 H), 2,93 (m, 1 H), 2,68 (s, 6 H), 2,32 (m, 2 H), 1,84 (m, 6 H), 1,60 (s, 6 H);



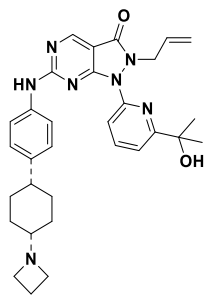
[0489] (I-3-1), su ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) es δ 8.87 (s, 1H), 7.90 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.39 (dd, $J = 7.6, 0.5$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 5.72 (ddt, $J = 16.4, 10.2, 6.2$ Hz, 1 H), 5.06 (dd, $J = 10.2, 1.0$ Hz, 1 H), 4.95 (dd, $J = 17.1, 1.2$ Hz, 1 H), 4.76 (d, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 4.04 (s, 1 H), 2.66 (m, 4 H), 2.58 - 2.47 (m, 1 H), 2.16 (m, 4 H), 1.96 (m, 2 H), 1.87 - 1.78 (m, 4 H), 1.60 (s, 6 H), 1.58 - 1.39 (m, 4 H);



[0490] (I-3-2), su ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) es δ 8.87 (s, 1H), 7.92 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.29 (t, $J = 4.2$ Hz, 2 H), 5.79 - 5.66 (m, 1 H), 5.06 (dd, $J = 10.2, 1.0$ Hz, 1 H), 4.96 (dd, $J = 17.1, 1.2$ Hz, 1 H), 4.77 (d, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 4.02 (s, 1 H), 2.70 - 2.50 (m, 5 H), 2.26 (s, 1 H), 1.98 (m, 4 H), 1.82 (s, 4 H), 1.69 - 1.56 (m, 10 H);

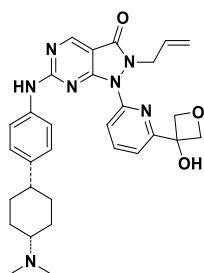


[0491] (I-8-1), su ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) es δ 8.86 (s, 1 H), 7.93 - 7.85 (m, 1 H), 7.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.39 (dd, $J = 7.6, 0.7$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 5.71 (ddt, $J = 16.4, 10.2, 6.2$ Hz, 1 H), 5.05 (dd, $J = 10.2, 1.1$ Hz, 1 H), 4.94 (dd, $J = 17.1, 1.3$ Hz, 1 H), 4.77 (re, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 4.11 (re, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 3.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 4 H), 2.52 - 2.43 (m, 1 H), 2.14 - 2.00 (m, 3 H), 1.92 (d, $J = 11.2$ Hz, 4 H), 1.60 (s, 6 H), 1.45 (dt, $J = 14.9, 7.5$ Hz, 2 H), 1.23 - 1.08 (m, 2 H);

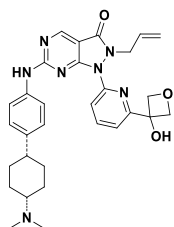


[0492] (I-8-2), su ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) es δ 8.87 (s, 1 H), 7.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.29 - 7.25 (m, 2 H), 5.82 -

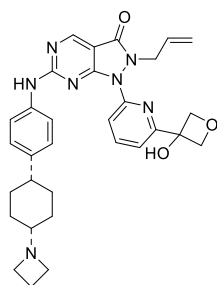
5,63 (m, 1 H), 5,12-4,91 (m, 2 H), 4,78 (d, $J = 6,2$ Hz, 2 H), 4,01 (s, 1 H), 3,17 (s, 4 H), 2,53 (s, 1 H), 2,33 (s, 1 H), 2,06 (d, $J = 4,4$ Hz, 2 H), 1,89 (d, $J = 11,6$ Hz, 2 H), 1,75 (re, $J = 14,1$ Hz, 2 H), 1,59 (re, $J = 17,2$ Hz, 8 H), 1,46 (t, $J = 13,1$ Hz, 2 H);



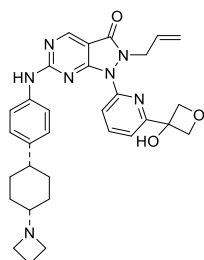
[0493] (I-15-1), su ^1H RMN (400 MHz, MeOD) es δ 8,84 (s, 1 H), 8,04 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,67 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,60 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 5,78 (ddt, $J = 16,3, 10,3, 6,1$ Hz, 1 H), 5,12 - 5,05 (m, 3 H), 4,98 (dd, $J = 17,1, 1,3$ Hz, 1 H), 4,89 (d, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 4,84 (s, 2 H), 3,68 (s, 2 H), 2,97 - 2,86 (m, 1 H), 2,66 (s, 6 H), 2,60 - 2,50 (m, 1 H), 2,15 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 2,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 1,66 - 1,54 (m, 4 H);



[0494] (I-15-2), su ^1H RMN (400 MHz, MeOD) es δ 8,83 (s, 1 H), 8,04 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,67 - 7,62 (m, 1 H), 7,59 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,29 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 5,76 (ddt, $J = 16,3, 10,2, 6,1$ Hz, 1 H), 5,10 - 5,02 (m, 3 H), 4,96 (dd, $J = 17,1, 1,3$ Hz, 1 H), 4,87 (d, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 4,82 (d, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 2,73 (d, $J = 4,2$ Hz, 1 H), 2,29 (d, $J = 21,9$ Hz, 7 H), 2,04 - 1,90 (m, 4 H), 1,66 (dd, $J = 15,6, 6,1$ Hz, 4 H);

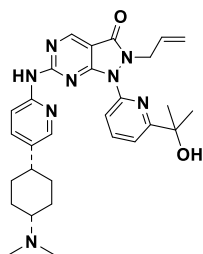


[0495] (I-36-1), su ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) es δ 8,88 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 8,09 (dd, $J = 15,0, 7,8$ Hz, 1 H), 7,99-7,83 (m, 2 H), 7,54 (t, $J = 9,5$ Hz, 2 H), 7,39 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 5,74 (dq, $J = 10,5, 5,9$ Hz, 1 H), 5,12 (t, $J = 8,8$ Hz, 3 H), 4,99 (d, $J = 17,1$ Hz, 1 H), 4,80 (d, $J = 6,3$ Hz, 2 H), 4,67 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 3,39-3,24 (m, 4 H), 2,60-2,34 (m, 3 H), 2,14 (dt, $J = 14,0, 6,8$ Hz, 3 H), 1,96 (d, $J = 10,8$ Hz, 4 H), 1,55-1,37 (m, 2 H), 1,27-1,12 (m, 2 H);

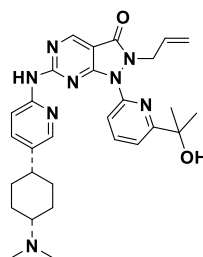


[0496] (I-36-2), su ^1H RMN(400 MHz, MeOD) es δ 8,86 (s, 1 H), 8,02 (dt, $J = 24,0,$

7,9 Hz, 3 H), 7,64 (dd, J = 27,1, 8,1 Hz, 3 H), 7,27 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,01- 6,91 (m, 3 H), 6,72-6,64 (m, 3 H), 5,79 (ddd, J = 16,3, 11,2, 6,1 Hz, 1 H), 5,10-5,05 (m, 2 H), 4,85 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,57 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,48-2,28 (m, 3H), 2,23-2,06 (m, 3H), 1,98-1,71 (m, 6H), 1,58 (dd, J = 23,2, 12,9 Hz, 3 H), 1,44 (ddd, J = 16,1, 13,2, 3,5 Hz, 2 H), 1,19-1,00 (m, 2 H);



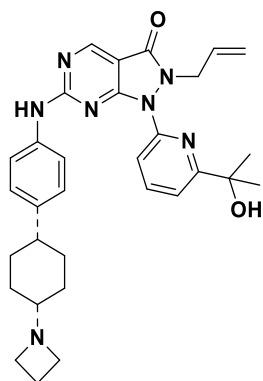
[0497] (I-41-1), su ^1H RMN(400 MHz, cloroformo-d) es δ 9,00 (s, 1 H), 8,30 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,96 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,73 (dd, J = 8,1, 0,8 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 7,7, 0,8 Hz, 1 H), 5,77 - 5,66 (m, 1 H), 5,12 - 5,05 (m, 1H), 4,97 (dq, J = 17,0, 1,4 Hz, 1H), 4,76 (dt, J = 6,3, 1,3 Hz, 2H), 2,70 (s, 1H), 2,56 (s, 6H), 2,23 (q, J = 9,5 Hz, 4 H), 2,11 - 2,01 (m, 4 H), 1,58 (t, J = 10,3 Hz, 6 H);



[0498] (I-41-2), su ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) es δ 8,99 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,32 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 8,26 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,10 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,78 (dd, J = 8,1, 0,8 Hz, 1 H), 7,47 - 7,41 (m, 1 H), 5,79 - 5,71 (m, 1 H), 5,08 (dq, J = 10,1, 1,2 Hz, 1 H), 4,97 (dq, J = 17,0, 1,3 Hz, 1 H), 4,77 (dt, J = 6,2, 1,4 Hz, 2 H), 3,99 (s, 1 H), 2,75 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 2,52 (s, 6 H), 2,32 - 2,18 (m, 1 H), 2,09 (d, J = 14,4 Hz, 4 H), 1,31 (d, J = 22,8 Hz, 4H);

[0499] donde,  significa que la conformación *cis-trans* es incierta.

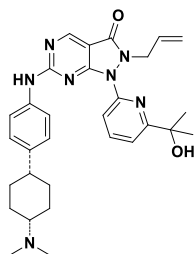
[0500] En un cierto esquema, en el compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **II**, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo, el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el metabolito del mismo o el profármaco del mismo, el compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **II** es cualquiera de los siguientes compuestos:



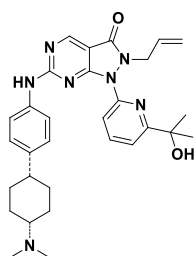
[0501] (I-8-1), su ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) tiene un pico de 1,23-1,08;

[0502] donde,  significa que la conformación *cis-trans* es incierta.

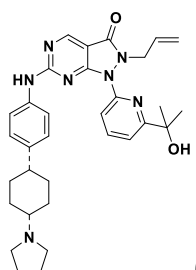
[0503] En un cierto esquema, en el compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **II**, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo, el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el metabolito del mismo o el profármaco del mismo, el compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **II** es cualquiera de los siguientes compuestos:



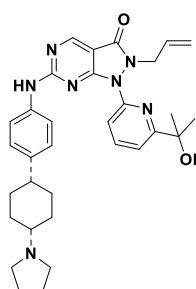
[0504] (I-1-1) con un tiempo de retención de 10,55 min en las siguientes condiciones: Cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento Agilent 1260; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; tiempo de columna: 15 minutos; tipo de columna: Waters 'Xselect, 5 µm, 4,6x250 mm; elución en gradiente, 5% de fase móvil B → 50% de fase móvil B;



[0505] (I-1-2) con un tiempo de retención de 10,78 min en las siguientes condiciones: Cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento Agilent 1260; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; tiempo de columna: 15 minutos; tipo de columna: Waters 'Xselect, 5 µm, 4,6x250 mm; elución en gradiente, 5% de fase móvil B → 50% de fase móvil B;

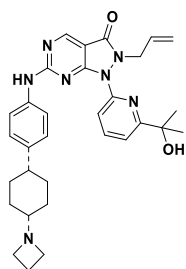


[0506] (I-3-1) con un tiempo de retención de 11,01 min en las siguientes condiciones: Cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento Agilent 1260; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; tiempo de columna: 15 minutos; tipo de columna: Waters 'Xselect, 5 µm, 4,6x250 mm; elución en gradiente, 5% de fase móvil B → 50% de fase móvil B;

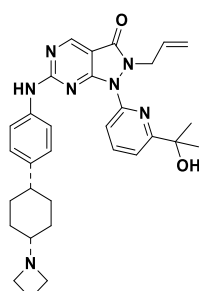


[0507] (I-3-2) con un tiempo de retención de 11,20 min en las siguientes condiciones: Cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento Agilent 1260; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%),

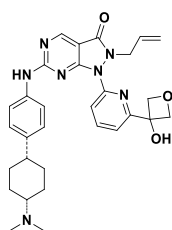
fase móvil B: acetonitrilo; tiempo de columna: 15 minutos; tipo de columna: Waters 'Xselect, 5 µm, 4,6x250 mm; elución en gradiente, 5% de fase móvil B → 50% de fase móvil B;



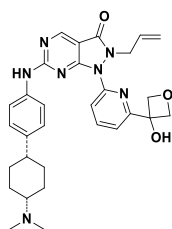
[0508] (I-8-1) con un tiempo de retención de 10,78 min en las siguientes condiciones: Cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento Agilent 1260; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; tiempo de columna: 15 minutos; tipo de columna: Waters 'Xselect, 5 µm, 4,6x250 mm; elución en gradiente, 5% de fase móvil B → 50% de fase móvil B;



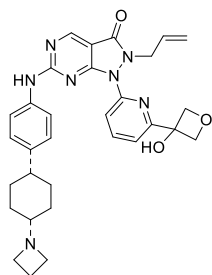
[0509] (I-8-2) con un tiempo de retención de 11,00 min en las siguientes condiciones: Cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento Agilent 1260; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; tiempo de columna: 15 minutos; tipo de columna: Waters 'Xselect, 5 µm, 4,6x250 mm; elución en gradiente, 5% de fase móvil B → 50% de fase móvil B;



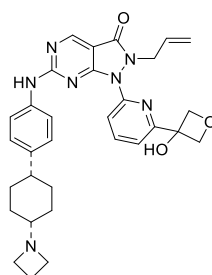
[0510] (I-15-1) con un tiempo de retención de 7.02 min bajo las siguientes condiciones: Cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento Agilent 1260; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; tiempo de columna: 15 minutos; tipo de columna: Waters 'Xselect, 5 µm, 4,6x250 mm; elución en gradiente, 5% de fase móvil B → 95% de fase móvil B;



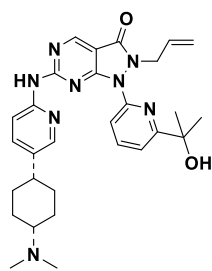
[0511] (I-15-2) con un tiempo de retención de 7,16 min en las siguientes condiciones: Cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento Agilent 1260; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; tiempo de columna: 15 minutos; tipo de columna: Waters 'Xselect, 5 µm, 4,6x250 mm; elución en gradiente, 5% de fase móvil B → 95% de fase móvil B;



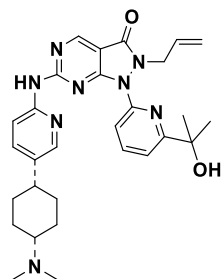
[0512] (I-36-1) con un tiempo de retención de 7.14 min bajo las siguientes condiciones: Cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento Agilent 1260; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; tiempo de columna: 15 minutos; tipo de columna: Waters 'Xselect, 5 μ m, 4,6x250 mm; elución en gradiente, 5% de fase móvil B $\rightarrow$ 95% de fase móvil B;



[0513] (I-36-2) con un tiempo de retención de 7,15 min en las siguientes condiciones: Cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento Agilent 1260; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; tiempo de columna: 15 minutos; tipo de columna: Waters 'Xselect, 5 μ m, 4,6x250 mm; elución en gradiente, 5% de fase móvil B $\rightarrow$ 95% de fase móvil B;



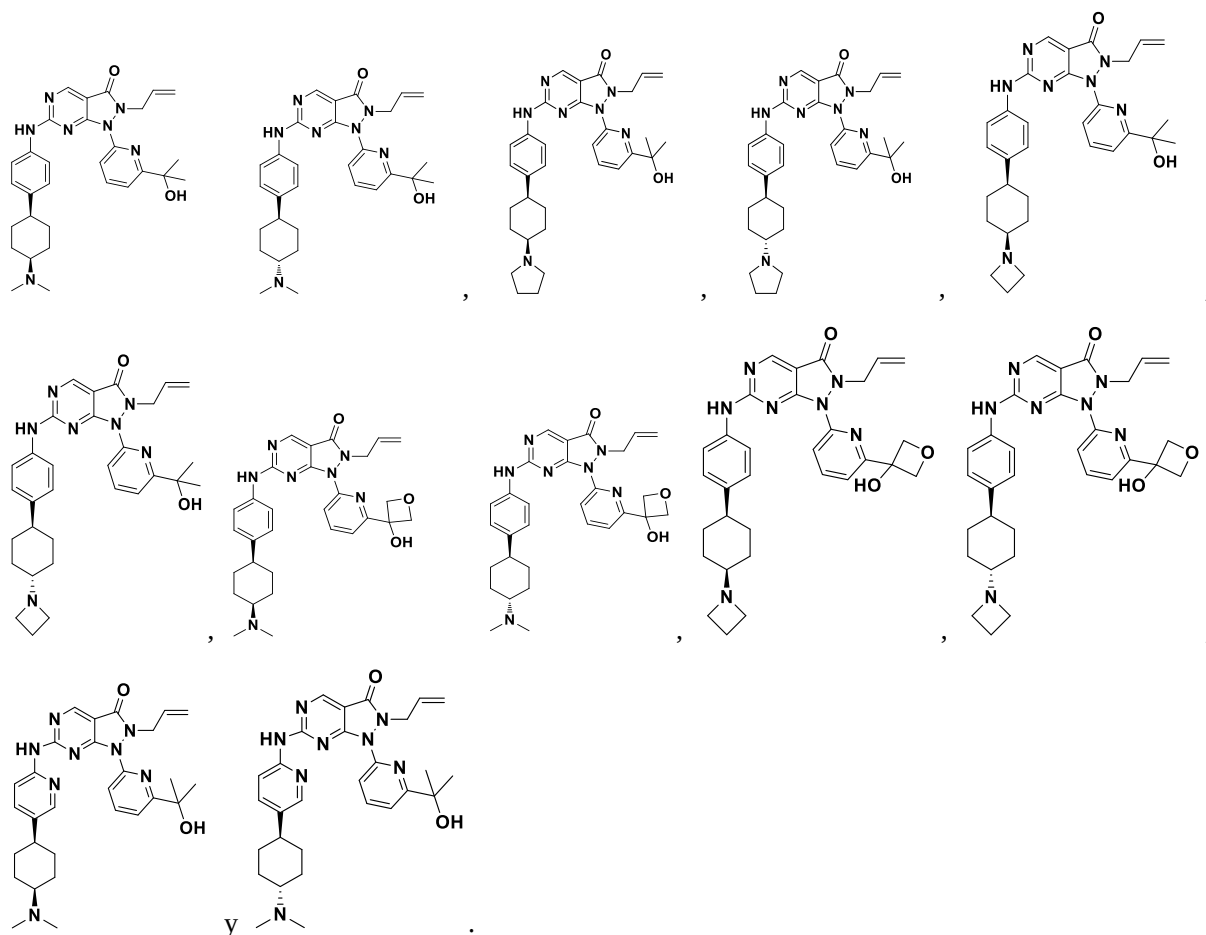
[0514] (I-41-1) con un tiempo de retención de 6,17 min en las siguientes condiciones: Cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento Agilent 1260; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; tiempo de columna: 15 minutos; tipo de columna: Waters 'Xselect, 5 μ m, 4,6x250 mm; elución en gradiente, 5% de fase móvil B $\rightarrow$ 95% de fase móvil B;



[0515] (I-41-2) con un tiempo de retención de 6.28 min bajo las siguientes condiciones: Cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento Agilent 1260; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; tiempo de columna: 15 minutos; tipo de columna: Waters 'Xselect, 5 μ m, 4,6x250 mm; elución en gradiente, 5% de fase móvil B $\rightarrow$ 95% de fase móvil B;

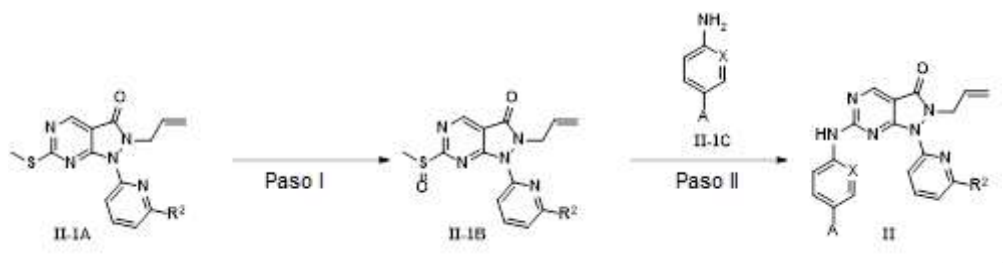
[0516] donde,  significa que la conformación *cis-trans* es incierta.

[0517] En un cierto esquema, en el compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **II**, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo, el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el metabolito del mismo o el profármaco del mismo, el compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **II** es cualquiera de los siguientes compuestos:

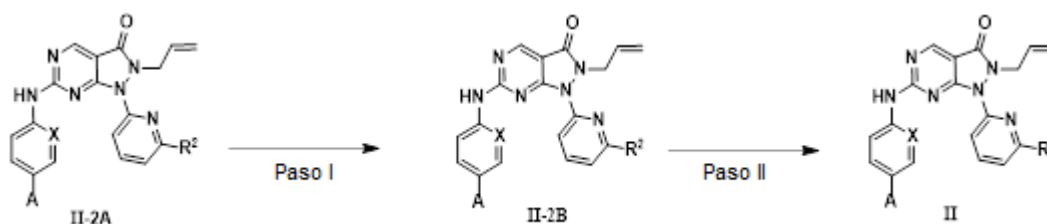


[0518] La presente divulgación también proporciona un método de preparación del compuesto. **II**, el método es cualquiera de los siguientes métodos:

[0519] método 1, que comprende los siguientes pasos: paso I, compuesto oxidante **II-1A** por un oxidante en un solvente orgánico para obtener el compuesto **II-1B**; paso II, compuesto de reacción **II-1B** con compuesto **II-1C** en un disolvente orgánico y en condiciones alcalinas para obtener el compuesto **II**;



[0520] método 2, que comprende las siguientes etapas: etapa I, compuesto hidrolizado **II-2A** (R^1 es $-(C=O)-OC_2H_5$) para obtener el compuesto **II-2B** (R^1 es $-(C=O)-OH$); paso II, se lleva a cabo una reacción de condensación entre el compuesto **II-2B** y un compuesto amino en un disolvente orgánico para obtener el compuesto **II** (R^1 es $-(C=O)-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$).



[0521] Las condiciones y etapas de la reacción descritas en el método 1 pueden ser condiciones y etapas convencionales en la técnica. Las siguientes condiciones de reacción son particularmente preferidas en la presente divulgación:

[0522] Etapa 1, el disolvente orgánico es preferiblemente uno o más de metanol, diclorometano, acetonitrilo, tolueno y DMF, más preferiblemente diclorometano o tolueno; el oxidante puede ser un oxidante comúnmente utilizado en la técnica para oxidar el tioéter a sulfóxido, preferiblemente *m*-ácido cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA); la relación molar del compuesto **II-1A** a *m*-CPBA es preferiblemente 1: (1-1,2), el tiempo de reacción es preferiblemente de 1 a 12 horas y la temperatura de reacción es preferiblemente de 0 °C a 35 °C.

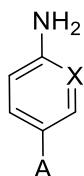
[0523] Etapa 2, el disolvente orgánico es preferiblemente diclorometano o tolueno; la condición alcalina es preferiblemente una base orgánica tal como *N, N*-diisopropiletilamina (DIPEA) o trietilamina, más preferiblemente *N, N*-diisopropiletilamina (DIPEA); la relación molar del compuesto **II-1B**, el compuesto **II-1C** y DIPEA es preferiblemente 1:1:2, el tiempo de reacción es preferiblemente de 0 a 12 horas y la temperatura de reacción es preferiblemente de 0 °C a 35 °C.

[0524] Las condiciones y etapas de la reacción descritas en el método 2 pueden ser condiciones y etapas convencionales en la técnica. Las siguientes condiciones de reacción son particularmente preferidas en la presente divulgación:

[0525] Etapa I, las condiciones de reacción de hidrólisis son cualquier condición de reacción adecuada comúnmente utilizada en la técnica, tal como hidrólisis alcalina o hidrólisis ácida, y la hidrólisis alcalina es, por ejemplo, hidrólisis de hidróxido de sodio o hidrólisis de hidróxido de litio.

[0526] Paso II, el compuesto amino puede ser una amina primaria o secundaria; el disolvente orgánico es preferiblemente diclorometano o DMF; la reacción de condensación se lleva a cabo bajo cualquier condición de reacción adecuada comúnmente usada en la técnica, tal como EDCI/HOBT/DIPEA o HATU/DIPEA.

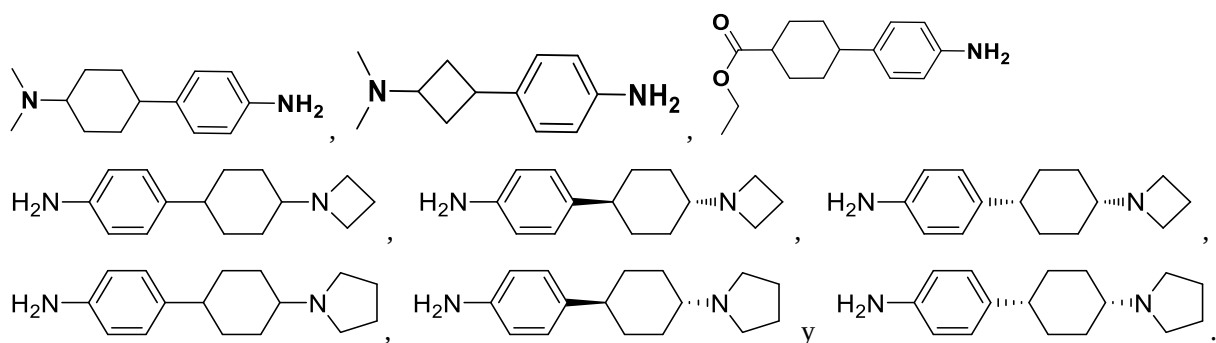
[0527] La presente divulgación también proporciona un compuesto representado por la fórmula **II-1C**:



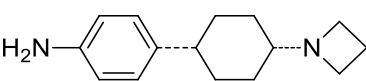
II-1C

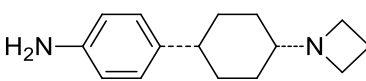
[0528] en donde, X es CH o N, A se define como arriba.

[0529] En cierto esquema, el compuesto representado por la fórmula **II-1C** puede ser cualquiera de los siguientes compuestos:



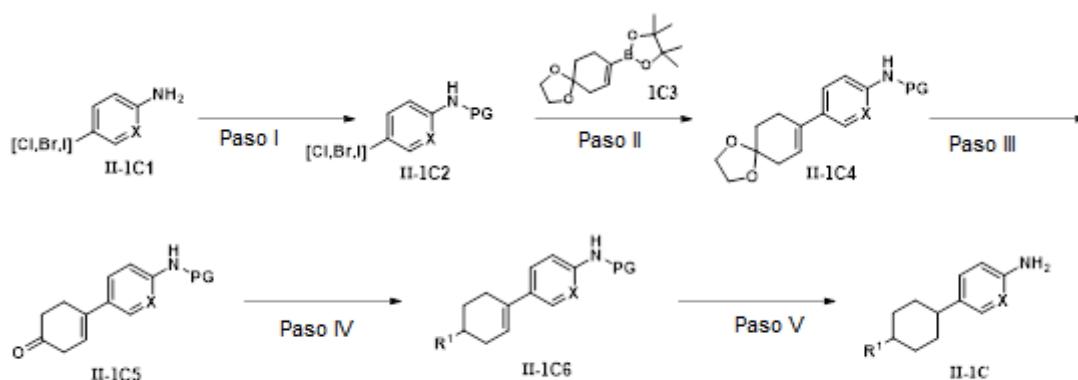
[0530] En cierto esquema, el compuesto representado por la fórmula **II-1C** puede ser cualquiera de los siguientes compuestos:

[0531] , su ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) es δ 7.08 - 6.96 (m, 2H), 6.70 - 6.60 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.38 (tt, $J = 12.1, 3.2$ Hz, 1H), 2.15 - 1.95 (m, 5H), 1.95 - 1.81 (m, 4H), 1.51 - 1.30 (m, 2H), 1.21 - 1.04 (m, 2H);

[0532] o, , su ^1H RMN (400 MHz, MeOD) es δ 7.10 - 6.97 (m, 2 H), 6.74 - 6.63 (m, 2 H), 4.22 - 4.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 4 H), 3.47 - 3.38 (m, 1 H), 2.61 - 2.52 (m, 1 H), 2.52 - 2.28 (m, 2H), 1.92 - 1.62 (m, 8H).

[0533] La presente divulgación también proporciona un método de preparación del compuesto representado por la fórmula **II-1C**, el método es cualquiera de los siguientes métodos:

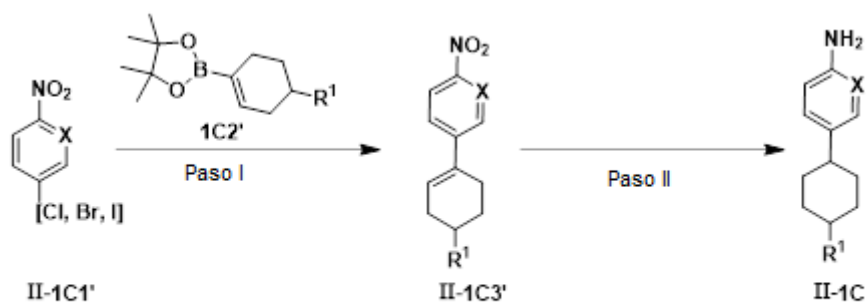
[0534] método A: paso I, protección del amino N del compuesto **II-1C1** en un disolvente orgánico en condiciones alcalinas para obtener el compuesto **II-1C2**; paso II, se lleva a cabo una reacción de Suzuki entre el compuesto **II-1C2** y el compuesto **II-1C3** para obtener el compuesto **II-1C4**; paso III, eliminar el cetal del compuesto **II-1C4** para obtener el compuesto **II-1C5**; paso IV, se lleva a cabo una reacción de aminación reductora con el compuesto **II-1C5** para obtener el compuesto **II-1C6**; paso V, eliminando el grupo protector de amino PG con un agente reductor y reduciendo el doble enlace simultáneamente para obtener el compuesto **II-1C**;



Fórmula de reacción 1

[0535] en donde PG es un grupo protector de amino, R^1 es $-\text{NR}^{1-3}\text{R}^{1-4}$ y R^{1-3} y R^{1-4} se definen como anteriormente;

[0536] método B, que comprende los siguientes pasos: paso I, se lleva a cabo una reacción de Suzuki entre el compuesto **II-1C'** y el compuesto **II-1C2'** para obtener el compuesto **II-1C3'**; paso II, se lleva a cabo una reacción de reducción con el compuesto **II-1C3'** para obtener el compuesto **II-1C**;

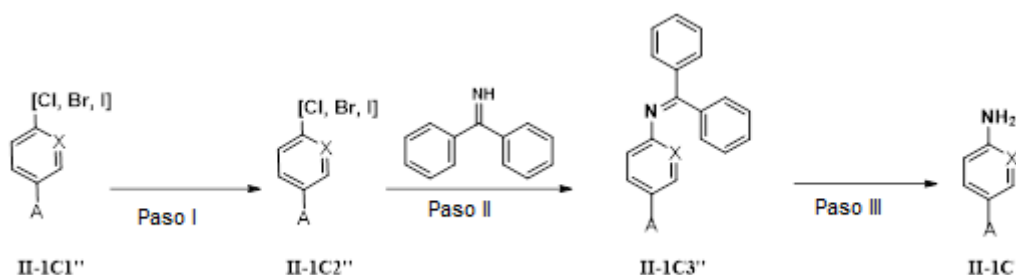


Fórmula de reacción 2

;

[0537] donde, R^1 es $-C(=O)R^{1-5}$, R^{1-5} se define como arriba;

[0538] método C, que comprende las siguientes etapas: etapa I, se lleva a cabo una reacción de aminación reductora con el compuesto **II-1C1''** (el anillo A es oxo-C₄-C₆ cicloalquilo) para obtener el compuesto **II-1C2''** (R^1 es $-NR^{1-3}R^{1-4}$); paso II, se lleva a cabo una reacción de Buchwald entre el compuesto **II-1C2''** y benzofenona imina para obtener el compuesto **II-1C3''** (R^1 es $-NR^{1-3}R^{1-4}$); paso III, eliminar el difenilo del compuesto **II-1C3''** para obtener el compuesto **II-1C**;



[0539] en donde, A, R^{1-3} y R^{1-4} se definen como arriba.

[0540] Las condiciones y etapas de la reacción descritas en el método A pueden ser condiciones y etapas convencionales en la técnica. Las siguientes condiciones de reacción son particularmente preferidas en la presente divulgación:

[0541] Paso I, el grupo protector de amino PG puede ser cualquier grupo protector de amino adecuado comúnmente utilizado en la técnica, preferiblemente Cbz, que está destinado a proteger el compuesto **II-1C1** de ciertos grupos reactivos (por ejemplo, grupos amino) cuando está involucrado en la reacción. El compuesto **II-1C1** es preferiblemente un bromuro o un yoduro.

[0542] Paso II, las condiciones de reacción de Suzuki son cualquier condición de reacción adecuada comúnmente utilizada en la técnica. Las condiciones de reacción de Suzuki son preferiblemente Pd (Ph_3PAGS)₄ o Pd (dppf) Cl₂, carbonato de potasio, 1,2-dimetoxietano o dioxano.

[0543] Etapa III, las condiciones de eliminación del cetal son cualquier condición de reacción adecuada comúnmente utilizada en la técnica, la eliminación se lleva a cabo preferiblemente usando ácido clorhídrico y la temperatura de reacción es preferiblemente 50 °C-100 °C.

[0544] Etapa IV, las condiciones de reacción de aminación reductora son cualquier condición de reacción

adecuada comúnmente utilizada en la técnica, y el agente reductor es preferiblemente triacetoxiborohidruro de sodio.

[0545] Paso V, las condiciones para eliminar el grupo de protección amino PG con el agente reductor y reducir simultáneamente el doble enlace pueden ser las condiciones convencionales del método en la técnica. El grupo protector de amino PG, tal como bencilo o Cbz, preferiblemente Cbz. El agente reductor es preferiblemente paladio sobre carbono/hidrógeno.

[0546] Las condiciones y etapas de la reacción descritas en el método B pueden ser condiciones y etapas convencionales en la técnica. Las siguientes condiciones de reacción son particularmente preferidas en la presente divulgación:

[0547] Paso I, las condiciones de reacción de Suzuki son cualquier condición de reacción adecuada comúnmente utilizada en la técnica. Las condiciones de reacción de Suzuki son preferiblemente Pd (Ph₃PAGS)₄ o Pd (dppf) Cl₂, carbonato de potasio, 1,2-dimetoxietano o dioxano.

[0548] Paso II, las condiciones de reacción de reducción son cualquier condición de reacción adecuada comúnmente utilizada en la técnica para reducir tanto los enlaces nitro como los dobles, tales como paladio carbono/hidrógeno, paladio carbono/formiato de amonio, paladio carbono/hidrato de hidrazina.

[0549] Las condiciones y etapas de la reacción descritas en el método C pueden ser condiciones y etapas convencionales en la técnica. Las siguientes condiciones de reacción son particularmente preferidas en la presente divulgación:

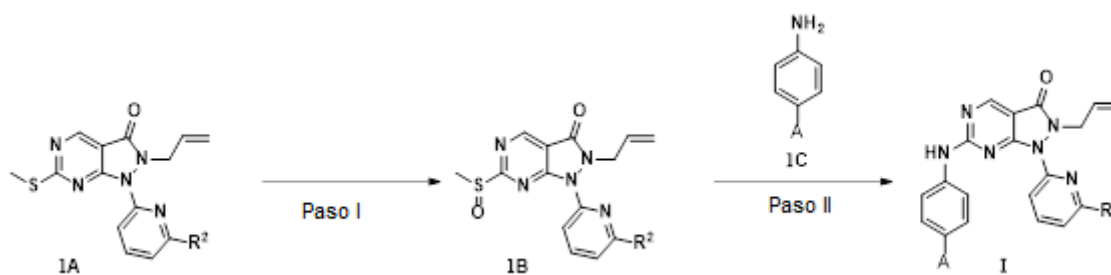
[0550] Etapa I, las condiciones de reacción de aminación reductora son cualquier condición de reacción adecuada comúnmente utilizada en la técnica, y el agente reductor es preferiblemente triacetoxiborohidruro de sodio.

[0551] En la etapa II, las condiciones de reacción de Buchwald son cualquier condición de reacción adecuada comúnmente utilizada en la técnica. Las condiciones de reacción de Buchwald son preferentemente Pd₂(dba)₃/*tert*-butóxido de sodio/Binap.

[0552] Etapa III, las condiciones de reacción para eliminar difenilo son cualquier condición de reacción adecuada comúnmente utilizada en la técnica, y las condiciones de reacción son preferiblemente acetato de sodio/clorhidrato de hidroxilamina.

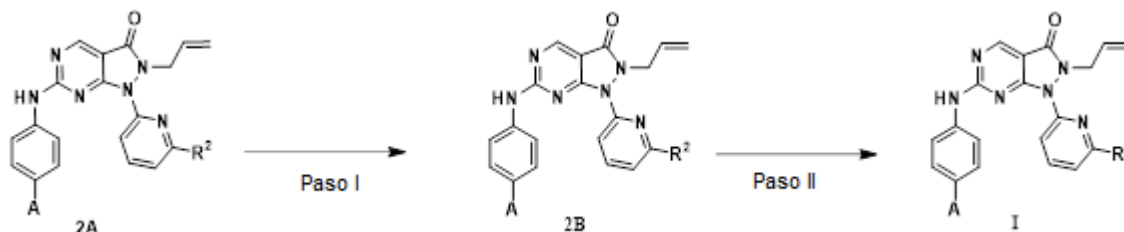
[0553] La presente divulgación también proporciona un método de preparación del compuesto. **I**, que es cualquiera de los siguientes métodos:

[0554] método 1, que comprende los siguientes pasos: paso I, el compuesto oxidante **1A** con un oxidante en un disolvente orgánico para obtener el compuesto **1B**; paso II, el compuesto de reacción **1B** con el compuesto **1C** en un disolvente orgánico y en condiciones alcalinas para obtener el compuesto **I**;



;

[0555] método 2, que comprende las siguientes etapas: etapa I, compuesto hidrolizado **2A** (R^1 es $-(C=O)-OC_2H_5$) para obtener el compuesto **2B** (R^1 es $-(C=O)-OH$); paso II, se lleva a cabo una reacción de condensación entre el compuesto **2B** y un compuesto amino en un disolvente orgánico para obtener el compuesto **I** (R^1 es $-(C=O)-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$);



[0556] Las condiciones y etapas de la reacción descritas en el método 1 pueden ser condiciones y etapas convencionales en la técnica. Las siguientes condiciones de reacción son particularmente preferidas en la presente divulgación:

[0557] Etapa 1, el disolvente orgánico es preferiblemente uno o más de metanol, diclorometano, acetonitrilo, tolueno y DMF, más preferiblemente diclorometano o tolueno; el oxidante puede ser un oxidante comúnmente utilizado en la técnica para oxidar el tioéter a sulfóxido, preferiblemente *m*-ácido cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA); la relación molar del compuesto 1A a *m*-CPBA es preferiblemente 1: (1-1,2), el tiempo de reacción es preferiblemente de 1 a 12 horas y la temperatura de reacción es preferiblemente de 0 °C a 35 °C.

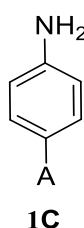
[0558] Etapa 2, el disolvente orgánico es preferiblemente diclorometano o tolueno; la condición alcalina es preferiblemente una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) o trietilamina, más preferiblemente *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA); la relación molar del compuesto 1B, el compuesto 1C y DIPEA es preferiblemente 1:1:2, el tiempo de reacción es preferiblemente de 0 a 12 horas y la temperatura de reacción es preferiblemente de 0 °C a 35 °C.

[0559] Las condiciones y etapas de la reacción descritas en el método 2 pueden ser condiciones y etapas convencionales en la técnica. Las siguientes condiciones de reacción son particularmente preferidas en la presente divulgación:

[0560] Etapa 1, las condiciones de reacción de hidrólisis son cualquier condición de reacción adecuada comúnmente utilizada en la técnica, tal como hidrólisis alcalina o hidrólisis ácida, y la hidrólisis alcalina es, por ejemplo, hidrólisis de hidróxido de sodio o hidrólisis de hidróxido de litio.

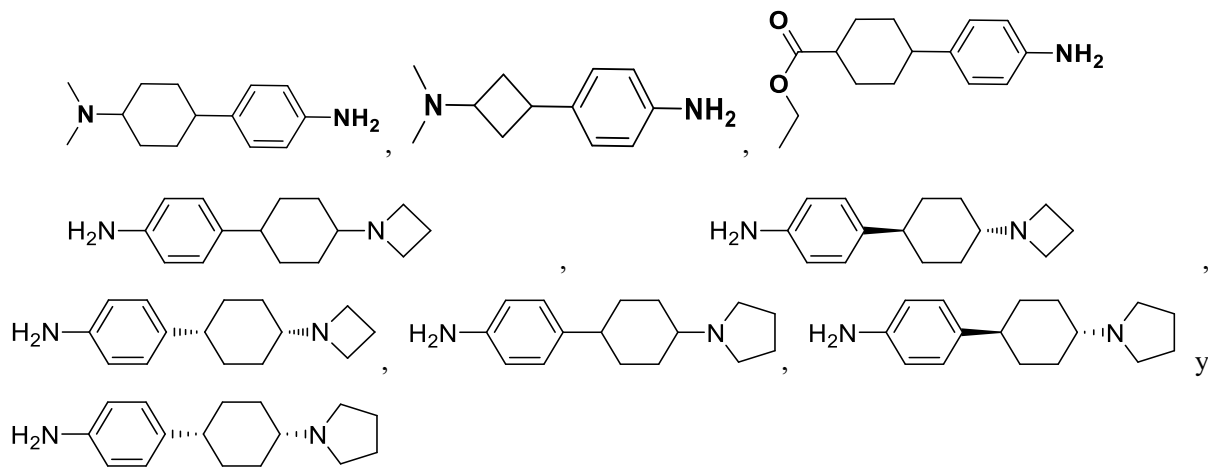
[0561] Paso 2, el compuesto amino puede ser una amina primaria o secundaria; el disolvente orgánico es preferiblemente diclorometano o DMF; la reacción de condensación se lleva a cabo bajo cualquier condición de reacción adecuada comúnmente usada en la técnica, tal como EDCI/HOBT/DIPEA o HATU/DIPEA.

[0562] La presente divulgación también proporciona un compuesto representado por la fórmula **1C**:

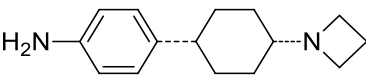


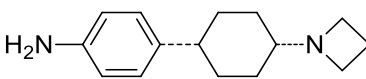
[0563] donde, A es C₃-C₂₀ cicloalquilo sustituido por un R¹, R¹ es -NR¹⁻³R¹⁻⁴ o -C(=O)R¹⁻⁵ y la R¹⁻³, R¹⁻⁴ y R¹⁻⁵ se definen como arriba.

[0564] En cierto esquema, el compuesto representado por la fórmula **1C** puede ser cualquiera de los siguientes compuestos:



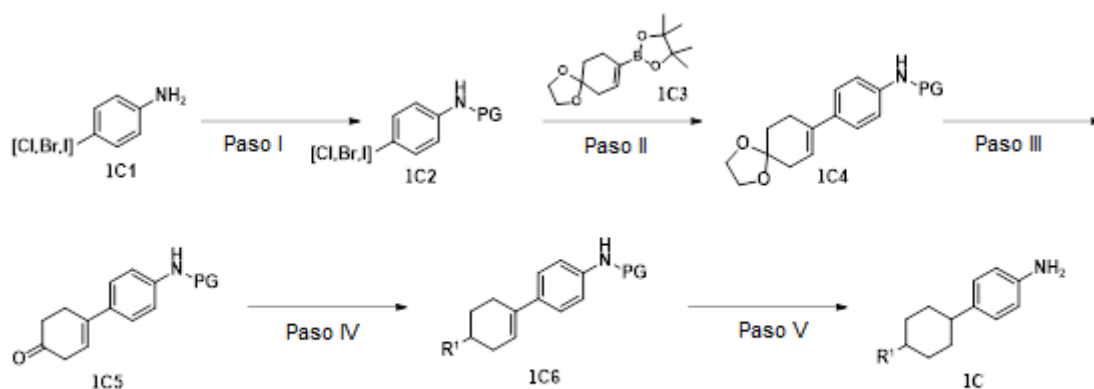
[0565] En cierto esquema, el compuesto representado por la fórmula **1C** puede ser cualquiera de los siguientes compuestos:

[0566] , su ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) es δ 7.08 - 6.96 (m, 2H), 6.70 - 6.60 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.22 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 2.38 (tt, J = 12.1, 3.2 Hz, 1H), 2.15 - 1.95 (m, 5H), 1.95 - 1.81 (m, 4H), 1.51 - 1.30 (m, 2H), 1.21 - 1.04 (m, 2H);

[0567] o, , su ¹H RMN (400 MHz, MeOD) es δ 7.10 - 6.97 (m, 2H), 6.74 - 6.63 (m, 2H), 4.22 - 4.08 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.52 - 2.28 (m, 2H), 1.92 - 1.62 (m, 8H).

[0568] La presente divulgación también proporciona un método de preparación del compuesto representado por la fórmula **1C**, que es cualquiera de los siguientes métodos:

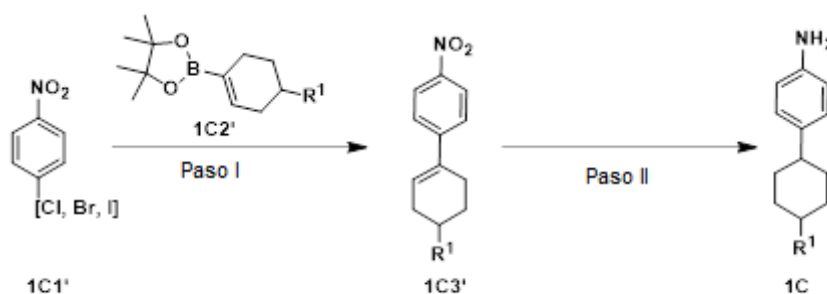
[0569] método A: paso I, protección del amino N del compuesto **1C1** en un disolvente orgánico en condiciones alcalinas para obtener el compuesto **1C2**; paso II, se lleva a cabo una reacción de Suzuki entre el compuesto **1C2** y el compuesto **1C3** para obtener el compuesto **1C4**; paso III, eliminar el cetal del compuesto **1C4** para obtener el compuesto **1C5**; paso IV, se lleva a cabo una reacción de aminación reductora con el compuesto **1C5** para obtener el compuesto **1C6**; Paso V, eliminar el grupo protector de amino PG del compuesto **1C6** con un agente reductor y reduciendo el doble enlace simultáneamente para obtener el compuesto **1C**;



Fórmula de reacción 1

[0570] en donde PG es un grupo protector de amino, R^1 es $-NR^{1-3}R^{1-4}$ y R^{1-3} y R^{1-4} se definen como anteriormente;

[0571] método B, que comprende los siguientes pasos: paso I, se lleva a cabo una reacción de Suzuki entre el compuesto $1C'$ y el compuesto $1C2'$ para obtener compuesto el $1C3'$; paso II, se lleva a cabo una reacción de reducción con el compuesto $1C3'$ para obtener el compuesto $1C$;

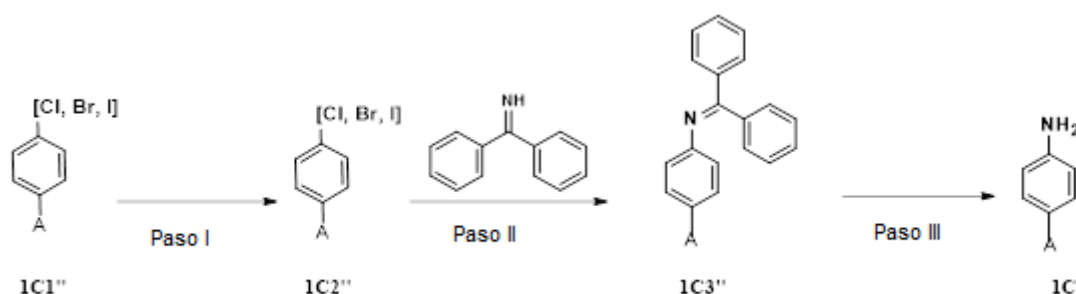


Fórmula de reacción 2

;

[0572] donde, R^1 es $-C(=O)R^{1-5}$, R^{1-5} se define como arriba;

[0573] método C, que comprende las siguientes etapas: etapa I, se lleva a cabo una reacción de aminación reductora con el compuesto $1C1''$ (el anillo A es oxo-C₄-C₆ cicloalquilo) para obtener el compuesto $1C2''$ (R^1 es $-NR^{1-3}R^{1-4}$); paso II, se lleva a cabo una reacción de Buchwald entre el compuesto $1C2''$ y benzofenona imina para obtener el compuesto $1C3''$ (R^1 es $-NR^{1-3}R^{1-4}$); paso III, eliminar el difenilo del compuesto $1C3''$ para obtener el compuesto $1C$;



[0574] en donde, A, R^{1-3} y R^{1-4} se definen como arriba.

[0575] Las condiciones y etapas de la reacción descritas en el método A pueden ser condiciones y etapas convencionales en la técnica. Las siguientes condiciones de reacción son particularmente preferidas en la

presente divulgación:

[0576] Paso I, el grupo protector de amino PG puede ser cualquier grupo protector de amino adecuado comúnmente utilizado en la técnica, preferiblemente Cbz, que está destinado a proteger el compuesto **1C1** de ciertos grupos reactivos (por ejemplo, grupos amino) cuando está involucrado en la reacción. El compuesto **1C1** es preferiblemente un bromuro o un yoduro.

[0577] Paso II, las condiciones de reacción de Suzuki son cualquier condición de reacción adecuada comúnmente utilizada en la técnica. Las condiciones de reacción de Suzuki son preferiblemente Pd (Ph₃PAGS)₄ o Pd (dppf) Cl₂, carbonato de potasio, 1,2-dimetoxietano o dioxano.

[0578] Etapa III, las condiciones de eliminación del cetil son cualquier condición de reacción adecuada comúnmente utilizada en la técnica, la eliminación se lleva a cabo preferiblemente usando ácido clorhídrico y la temperatura de reacción es preferiblemente 50 °C-100 °C.

[0579] Etapa IV, las condiciones de reacción de aminación reductora son cualquier condición de reacción adecuada comúnmente utilizada en la técnica, y el agente reductor es preferiblemente triacetoxiborohidruro de sodio.

[0580] Paso V, las condiciones para eliminar el grupo protector de amino PG con el agente reductor y reducir simultáneamente el doble enlace pueden ser las condiciones convencionales del método en la técnica. El grupo protector de amino PG, tal como bencilo o Cbz, preferiblemente Cbz. El agente reductor es preferiblemente paladio sobre carbono/hidrógeno.

[0581] Las condiciones y etapas de la reacción descritas en el método B pueden ser condiciones y etapas convencionales en la técnica. Las siguientes condiciones de reacción son particularmente preferidas en la presente divulgación:

[0582] Paso I, las condiciones de reacción de Suzuki son cualquier condición de reacción adecuada comúnmente utilizada en la técnica. Las condiciones de reacción de Suzuki son preferiblemente Pd (Ph₃PAGS)₄ o Pd (dppf) Cl₂, carbonato de potasio, 1,2-dimetoxietano o dioxano.

[0583] Paso II, las condiciones de reacción de reducción son cualquier condición de reacción adecuada comúnmente utilizada en la técnica para reducir tanto los enlaces nitro como los dobles, tales como paladio carbono/hidrógeno, paladio carbono/formiato de amonio, paladio carbono/hidrato de hidrazina.

[0584] Las condiciones y etapas de la reacción descritas en el método C pueden ser condiciones y etapas convencionales en la técnica. Las siguientes condiciones de reacción son particularmente preferidas en la presente divulgación:

[0585] Etapa I, las condiciones de reacción de aminación reductora son cualquier condición de reacción adecuada comúnmente utilizada en la técnica, y el agente reductor es preferiblemente triacetoxiborohidruro de sodio.

[0586] Paso II, las condiciones de reacción de Buchwald son cualquier condición de reacción adecuada comúnmente utilizada en la técnica. Las condiciones de reacción de Buchwald son preferentemente Pd₂(dba)₃/*tert*-butóxido de sodio/Binap.

[0587] Paso III, las condiciones de reacción para eliminar difenilo son cualquier condición de reacción adecuada comúnmente utilizada en la técnica, y las condiciones de reacción son preferiblemente acetato de

sodio/clorhidrato de hidroxilamina.

[0588] La presente divulgación también proporciona una aplicación de una sustancia **X** en la preparación de inhibidores de cinasa (tales como cinasa WEE1);

[0589] la sustancia X es el compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **II**, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo, el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el metabolito del mismo o el profármaco del mismo.

[0590] La presente divulgación también proporciona una aplicación de la sustancia **X** en la fabricación de un medicamento;

[0591] la sustancia X es el compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **II**, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo, el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el metabolito del mismo o el profármaco del mismo.

[0592] La presente divulgación también proporciona una aplicación de la sustancia **X** en la fabricación de un medicamento; el medicamento se usa para tratar y/o prevenir enfermedades relacionadas con la cinasa WEE1;

[0593] la sustancia X es el compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **II**, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo, el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el metabolito del mismo o el profármaco del mismo.

[0594] Las enfermedades relacionadas con la cinasa WEE1 como el cáncer. Los cánceres son, por ejemplo, cáncer de cerebro, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, cáncer de células pequeñas, cáncer de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, colangiocarcinoma de vesícula biliar, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de ovario, coriocarcinoma, carcinoma de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de pelvis-ureteral renal, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de testículo, carcinoma embrionario, nefroblastoma, cáncer de piel, melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor de ewing, tumor de tejidos blandos, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mielóide crónica o linfoma de Hodgkin, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de ovario, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mielóide crónica, linfoma de Hodgkin, por ejemplo, cáncer de colon u ovario.

[0595] La presente divulgación también proporciona una aplicación de la sustancia **X** en la fabricación de un medicamento; el medicamento se usa para tratar y/o prevenir el cáncer;

[0596] la sustancia X es el compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **II**, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo, el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el metabolito del mismo o el profármaco del mismo.

[0597] Los cánceres son, por ejemplo, cáncer de cerebro, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, cáncer de células pequeñas, cáncer de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, colangiocarcinoma de vesícula biliar, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de ovario, coriocarcinoma, carcinoma de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de pelvis-ureteral renal, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer

de testículo, carcinoma embrionario, nefroblastoma, cáncer de piel, melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor de ewing , tumor de tejidos blandos, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mieloide crónica o linfoma de Hodgkin, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de ovario, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mieloide crónica, linfoma de Hodgkin , por ejemplo, cáncer de colon u ovario.

[0598] La presente divulgación también proporciona un método para tratar y/o prevenir enfermedades relacionadas con la cinasa WEE1 que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la sustancia **X** a un paciente;

[0599] la sustancia **X** es el compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **II**, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo, el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el metabolito del mismo o el profármaco del mismo.

[0600] Las enfermedades relacionadas con la cinasa WEE1 como el cáncer. Los cánceres son, por ejemplo, cáncer de cerebro, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, cáncer de células pequeñas, cáncer de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, colangiocarcinoma de vesícula biliar, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de colon , cáncer de recto, cáncer de ovario, coriocarcinoma, carcinoma de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de pelvis-ureteral renal, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de testículo, carcinoma embrionario, nefroblastoma, cáncer de piel, melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor de ewing , tumor de tejidos blandos, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mieloide crónica o linfoma de Hodgkin, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de ovario, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mieloide crónica, linfoma de Hodgkin, por ejemplo, cáncer de colon u ovario.

[0601] La presente divulgación también proporciona un método para tratar y/o prevenir el cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la sustancia. **X** a un paciente;

[0602] la sustancia **X** es el compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **II**, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo, el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el metabolito del mismo o el profármaco del mismo.

[0603] Los cánceres son, por ejemplo, cáncer de cerebro, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, cáncer de células pequeñas, cáncer de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, colangiocarcinoma de vesícula biliar, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de colon , cáncer de recto, cáncer de ovario, coriocarcinoma, carcinoma de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de pelvis-ureteral renal, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de testículo, carcinoma embrionario, nefroblastoma, cáncer de piel, melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor de ewing , tumor de tejidos blandos, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mieloide crónica o linfoma de Hodgkin, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de ovario, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mieloide crónica, linfoma de Hodgkin, por ejemplo, cáncer de colon u ovario.

[0604] La presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende la

sustancia **X** y (uno o más) excipientes farmacéuticos;

[0605] la sustancia **X** es el compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **II**, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo, el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el metabolito del mismo o el profármaco del mismo.

[0606] La presente divulgación también proporciona una combinación que comprende la sustancia **X** y un medicamento contra el cáncer,

[0607] la sustancia **X** es el compuesto de pirazolopirimidina representado por la fórmula **II**, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo, el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el metabolito del mismo o el profármaco del mismo.

[0608] Los medicamentos contra el cáncer pueden ser un medicamento contra el cáncer convencional en la técnica (pero no una sustancia **X** como se describió anteriormente), tales como uno o más de agentes alquilantes contra el cáncer, antagonistas metabólicos contra el cáncer, antibióticos contra el cáncer, medicamentos contra el cáncer derivados de plantas, compuestos de ligando de platino contra el cáncer, derivados de camptotecina contra el cáncer, inhibidores de la tirosina cinasa contra el cáncer, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica, mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxiurea, pentostatina, ácido retinoico, alefacept, darbepoetina alfa, anastrozol, exemestano, bicalutamida, leuprolida, flutamida, fulvestrant, pegaptanib sódico, denileucina 2, difotileucina α , trióxido de arsénico, bortezomib, capecitabina y goserelina, por ejemplo, antagonistas metabólicos contra el cáncer.

[0609] El agente alquilante anticancerígeno puede ser un agente alquilante anticancerígeno convencional en la técnica, tal como uno o más de mecloretanmina *n*-óxido, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, dibromomanitol, carbocina, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida y carmustina.

[0610] El antagonista metabólico anticancerígeno puede ser un antagonista metabólico anticancerígeno convencional en la técnica, tal como uno o más de entre metotrexato, nucleósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, citarabina octadecilita fosfato sódico, enocitabina, S-1, gemcitabina, fludarabina y pemetrexed disódico, como 5-fluorouracilo.

[0611] El antibiótico anticancerígeno puede ser un antibiótico anticancerígeno convencional en la técnica, tal como uno o más de actinomicina D, doxorubicina, daunorubicina, neocarzinostatina, bleomicina, peplomycin, mitomicina C, aclarubicina, pirarubicina, epirubicina, zinostatina stimalamer, sirrolustatina, idarrubicina .

[0612] El fármaco anticancerígeno derivado de plantas puede ser un fármaco anticancerígeno convencional derivado de plantas en la técnica, tal como uno o más de vincristina, vinblastina, vindesina, etopósido, sobuzoxano, docetaxel, paclitaxel y vinorelbina.

[0613] El compuesto de coordinación de platino contra el cáncer puede ser un compuesto de coordinación de platino contra el cáncer convencional en la técnica, tal como uno o más de cisplatino, carboplatino, nedaplatino y oxaliplatino.

[0614] El derivado de camptotecina anticancerígeno puede ser un derivado de camptotecina anticancerígeno convencional en la técnica, tal como uno o más de irinotecán, topotecán y camptotecina.

[0615] El inhibidor de tirosina cinasa anticancerígeno puede ser un inhibidor de tirosina cinasa anticancerígeno convencional en la técnica, tal como uno o más de gefitinib, imatinib y erlotinib.

[0616] El anticuerpo monoclonal puede ser un anticuerpo monoclonal convencional en la técnica, tal como uno o más de cetuximab, bevacizumab, rituximab, alemtuzumab y trastuzumab.

[0617] El interferón puede ser un interferón convencional en la técnica, como uno o más de los interferones. α , interferón α -2a, interferón α -2b, interferón β , interferón γ -1a e interferón γ -n1.

[0618] El regulador de respuesta biológica puede ser un regulador de respuesta biológica convencional en la técnica, tal como uno o más polisacáridos de coriolus versicolor, lentinan, sizofiran, sapylin y ubenimex.

[0619] Los componentes de la combinación se pueden usar simultáneamente o por separado (por ejemplo, secuencialmente); cuando los componentes de la combinación se usan simultáneamente, los componentes de la combinación se pueden mezclar uniformemente (por ejemplo, la mezcla de los componentes).

[0620] Los componentes de la combinación se pueden preparar como una única composición farmacéutica para uso simultáneo, o los componentes se pueden preparar individualmente como una única composición farmacéutica independiente (p. ej., en forma de kit), que se puede usar simultáneamente o por separado (p. ej., secuencialmente).

[0621] La presente divulgación también proporciona una aplicación de la combinación anterior en la preparación de un medicamento para prevenir y/o tratar el cáncer.

[0622] Los cánceres son, por ejemplo, cáncer de cerebro, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, cáncer de células pequeñas, cáncer de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, colangiocarcinoma de vesícula biliar, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de ovario, coriocarcinoma, carcinoma de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de pelvis-ureteral renal, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de testículo, carcinoma embrionario, nefroblastoma, cáncer de piel, melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor de ewing, tumor de tejidos blandos, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mieloide crónica o linfoma de Hodgkin, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de ovario, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mieloide crónica, linfoma de Hodgkin, por ejemplo, cáncer de colon u ovario.

[0623] En la aplicación de la presente divulgación, la sustancia anterior X y los fármacos anticancerígenos anteriores se pueden administrar simultáneamente o por separado (por ejemplo, secuencialmente).

[0624] La presente divulgación también proporciona un método para tratar y/o prevenir el cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación anterior a un paciente.

[0625] El fármaco contra el cáncer puede ser como se describió anteriormente.

[0626] Los cánceres son, por ejemplo, cáncer de cerebro, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, cáncer de células pequeñas, cáncer de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, colangiocarcinoma de vesícula biliar, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de ovario, coriocarcinoma, carcinoma de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de pelvis-ureteral renal, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de testículo, carcinoma embrionario, nefroblastoma, cáncer de piel, melanoma maligno, neuroblastoma,

osteosarcoma, tumor de ewing , tumor de tejidos blandos, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mieloide crónica o linfoma de Hodgkin, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de ovario, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mieloide crónica, linfoma de Hodgkin, por ejemplo, cáncer de colon u ovario.

[0627] La presente divulgación también proporciona una aplicación de la sustancia anterior. **X** en la preparación de un medicamento, el medicamento en combinación con un fármaco contra el cáncer se usa para prevenir y/o tratar el cáncer.

[0628] El fármaco contra el cáncer puede ser como se describió anteriormente.

[0629] Los cánceres son, por ejemplo, cáncer de cerebro, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, cáncer de células pequeñas, cáncer de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, colangiocarcinoma de vesícula biliar, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de colon , cáncer de recto, cáncer de ovario, coriocarcinoma, carcinoma de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de pelvis-ureteral renal, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de testículo, carcinoma embrionario, nefroblastoma, cáncer de piel, melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor de ewing , tumor de tejidos blandos, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mieloide crónica o linfoma de Hodgkin, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de ovario, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mieloide crónica, linfoma de Hodgkin, por ejemplo, cáncer de colon u ovario.

[0630] En la aplicación de la presente divulgación, la sustancia anterior **X** y los fármacos anticancerígenos anteriores se pueden administrar simultáneamente o por separado (por ejemplo, secuencialmente).

[0631] La presente divulgación también proporciona un fármaco contra el cáncer en la preparación de un medicamento, el medicamento en combinación con la sustancia **X** utilizado para prevenir y/o tratar el cáncer.

[0632] El fármaco contra el cáncer puede ser como se describió anteriormente.

[0633] Los cánceres son, por ejemplo, cáncer de cerebro, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, cáncer de células pequeñas, cáncer de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, colangiocarcinoma de vesícula biliar, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de colon , cáncer de recto, cáncer de ovario, coriocarcinoma, carcinoma de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de pelvis-ureteral renal, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de testículo, carcinoma embrionario, nefroblastoma, cáncer de piel, melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor de ewing , tumor de tejidos blandos, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mieloide crónica o linfoma de Hodgkin, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de ovario, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mieloide crónica, linfoma de Hodgkin, por ejemplo, cáncer de colon u ovario.

[0634] En la aplicación de la presente divulgación, la sustancia anterior **X** y los fármacos anticancerígenos anteriores se pueden administrar simultáneamente o por separado (por ejemplo, secuencialmente).

[0635] La presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende la combinación anterior y (uno o más) excipientes farmacéuticos.

[0636] La composición farmacéutica puede estar compuesta por la combinación y los excipientes

farmacéuticos.

[0637] La presente divulgación también proporciona un kit de combinación de fármacos que comprende una composición farmacéutica A y una composición farmacéutica B;

[0638] la composición farmacéutica A comprende la sustancia anterior X, y (uno o más) excipientes farmacéuticos;

[0639] la composición farmacéutica B comprende los fármacos contra el cáncer y uno o más excipientes farmacéuticos.

[0640] El fármaco contra el cáncer puede ser como se describió anteriormente.

[0641] El kit de combinación de fármacos puede estar compuesto por la composición farmacéutica A y la composición farmacéutica B.

[0642] La composición farmacéutica A puede estar compuesta por la sustancia X, y (uno o más) excipientes farmacéuticos;

[0643] la composición farmacéutica B puede estar compuesta por fármacos contra el cáncer y uno o más excipientes farmacéuticos.

[0644] Cada composición farmacéutica del kit de combinación de fármacos se puede utilizar de forma simultánea o separada (por ejemplo, secuencialmente).

[0645] A menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos que aparecen en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones tienen los siguientes significados:

[0646] El término "farmacéuticamente aceptable" significa que las sales, disolventes, excipientes, etc., son generalmente no tóxicos, seguros y adecuados para el uso del paciente. El "paciente" es preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano.

[0647] El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a la sal preparada por el compuesto de la presente divulgación y un ácido o base relativamente no tóxico y farmacéuticamente aceptable. Cuando el compuesto de la presente divulgación contiene un grupo funcional relativamente ácido, se puede obtener una sal de adición de base poniendo en contacto la forma neutra del compuesto con una cantidad suficiente de una base farmacéuticamente aceptable en una solución pura o un disolvente inerte adecuado. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de litio, sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de aluminio, sales de magnesio, sales de zinc, sales de bismuto, sales de amonio y sales de dietanolamina. Cuando el compuesto de la presente divulgación contiene un grupo funcional relativamente básico, se puede obtener una sal de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra del compuesto con una cantidad suficiente de un ácido farmacéuticamente aceptable en una solución pura o un disolvente inerte adecuado. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, los ácidos inorgánicos incluyen, entre otros, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido fosforoso, ácido sulfúrico, etc. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos orgánicos, los ácidos orgánicos incluyen, entre otros: ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido isobutírico, ácido maleico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido octanodioico, ácido *trans*-butenodioico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido ftálico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido

metanosulfónico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido oleico, ácido tánico, ácido pantoténico, hidrogenotartrato, ácido ascórbico, ácido gentiánico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido sacárico, ácido fórmico, ácido etanosulfónico, ácido pamoico (es decir, ácido 4, 4'-metilen-bis (3-hidroxi-2-naftoico)), aminoácido (p. ej., ácido glutámico, arginina), etc. La divulgación contiene grupos funcionales relativamente ácidos y básicos, se pueden convertir en sales de adición de base o sales de adición de ácido. Véase Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977) o Manual de sales farmacéuticas: Propiedades, selección y uso (P. Heinrich Stahl y Camille G. Wermuth, ed., Wiley-VCH, 2002).

[0648] El término "solvato" se refiere a una sustancia formada junto con un compuesto de la presente divulgación con un disolvente estequiométrico o no estequiométrico. Las moléculas de disolvente en los solvatos pueden existir en forma de disposición ordenada o desordenada. Los solventes incluyen pero no se limitan a: agua, metanol, etanol, etc.

[0649] Los términos "sales farmacéuticamente aceptables" y "solvatos" en los términos "solvatos de sales farmacéuticamente aceptables", como se describió anteriormente, se refieren al compuesto de la presente divulgación, 1. preparado con un ácido o base relativamente no tóxico, farmacéuticamente aceptable, y 2. formado en combinación con un disolvente estequiométrico o no estequiométrico. Los "solvatos de sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, pero no se limitan a, monohidrato de ácido clorhídrico o del compuesto de la presente divulgación.

[0650] Los términos "compuesto", "sal farmacéuticamente aceptable", "solvato" y "solvato de sal farmacéuticamente aceptable" pueden existir en forma cristalina o amorfa. El término "cristalino" significa que los iones o moléculas en él están dispuestos de una manera definida en un espacio tridimensional de una manera estrictamente periódica, y tienen un patrón regular de recurrencia periódica a una cierta distancia; debido a la disposición periódica anterior, puede haber una variedad de formas cristalinas, es decir, el fenómeno de las formas policristalinas. El término "amorfo" se refiere a la distribución desordenada de iones o moléculas, es decir, no existe una disposición periódica entre iones y moléculas.

[0651] Los términos "compuesto", "sal farmacéuticamente aceptable", "solvato" y "solvato de sal farmacéuticamente aceptable" pueden existir en forma de un solo estereoisómero o una mezcla de los mismos (por ejemplo, racemato), si existen estereoisómeros. El término "estereoisómero" se refiere a *cis-trans* isómero o isómero óptico. Estos estereoisómeros se pueden separar, purificar y enriquecer mediante síntesis asimétrica o métodos de separación quiral (que incluyen, entre otros, cromatografía en capa fina, cromatografía rotatoria, cromatografía en columna, cromatografía de gases, cromatografía líquida de alta presión, etc.), y también se pueden obtener mediante resolución quiral mediante unión (unión química, etc.) o salazón (unión física, etc.) con otros compuestos quirales. El término "estereoisómero único" significa que un estereoisómero de un compuesto de la presente divulgación es no menos del 95% en masa con respecto a todos los estereoisómeros del compuesto.

[0652] Los términos "compuesto", "sal farmacéuticamente aceptable", "solvato" y "solvato de sal farmacéuticamente aceptable" pueden existir en forma de tautómero único o una mezcla de los mismos, preferiblemente en la forma en la que predomina el tautómero más estable.

[0653] Los términos "compuesto", "sal farmacéuticamente aceptable", "solvato" y "solvato de sal farmacéuticamente aceptable" pueden existir en su abundancia natural o abundancia no natural. Tomando el átomo de hidrógeno como ejemplo, su forma de abundancia natural significa que aproximadamente el 99,985% es protio y aproximadamente el 0,015% es deuterio; en forma de abundancia no natural, por ejemplo, aproximadamente el 95% de la cual es deuterio. Es decir, uno o más átomos en los términos "compuesto", "sal farmacéuticamente aceptable", "solvato" y "solvato de sal farmacéuticamente aceptable" pueden ser átomos que existen en abundancia no natural.

[0654] Cuando una variable arbitraria (por ejemplo, R^{1-1-1}) ocurre muchas veces en la definición de un compuesto, la definición de cada posición de la variable es independiente de la definición del resto, y sus significados son independientes entre sí y no se afectan entre sí. Por tanto, si un determinado grupo es sustituido por uno, dos o tres R^{1-1-1} grupos, es decir, el grupo puede ser sustituido por hasta tres R^{1-1-1} grupos, la definición de R^{1-1-1} en esta posición es independiente de la de R^{1-1-1} . Además, la combinación de sustituyentes y/o variables solo se permite cuando la combinación produce un compuesto estable.

[0655] El término "opcionalmente sustituido" significa que puede estar sustituido o no.

[0656] El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

[0657] El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado saturado que tiene de uno a doce átomos de carbono (por ejemplo, C_1 - C_6 alquilo, por ejemplo, C_1 - C_4 alquilo). Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo, 1-heptilo y 1-octilo.

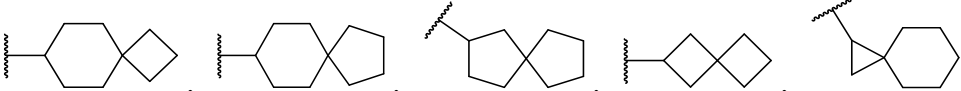
[0658] El término "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado que tiene de dos a doce átomos de carbono con al menos una posición insaturada, es decir, un doble enlace sp^2 carbono-carbono (por ejemplo, C_2 - C_6 alqueno, por ejemplo, C_2 - C_4 alqueno), e incluye grupos con "cis" y "trans" orientaciones o "E" y "Z" orientaciones. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo.

[0659] El término "alquino" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado que tiene de dos a doce átomos de carbono con al menos una posición insaturada, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono (por ejemplo, C_2 - C_6 alquino, por ejemplo, C_2 - C_4 alquino). Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo y propinilo.

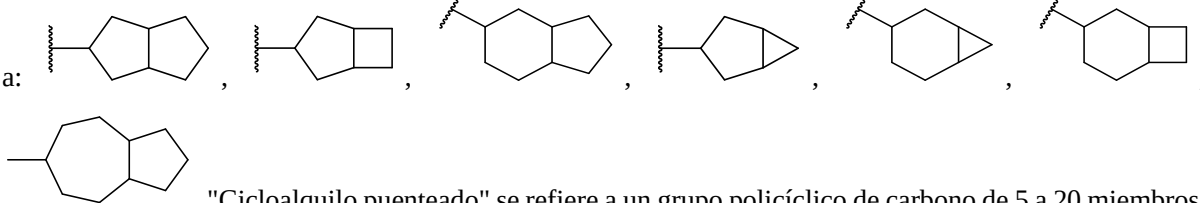
[0660] El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico no aromático saturado o parcialmente insaturado (que contiene uno o dos enlaces dobles) (por ejemplo, C_3 - C_6 cicloalquilo) con tres a veinte átomos de carbono, incluyendo cicloalquilo monocíclico y cicloalquilo policíclico. El grupo cicloalquilo contiene de 3 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono.

[0661] Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoililo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, 1-ciclopent-1-enil-2-ciclopentilo, 1-ciclopentilo ciclopent-3-enilo, 5-hexenilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo y 1-ciclohex-3-enilo.

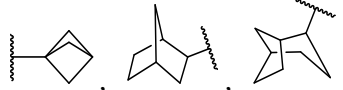
[0662] Los cicloalquilo policíclicos son estructuras cicloalquilo policíclicas (por ejemplo, bicíclicas y tricíclicas), que incluyen espiro cicloalquilo, cicloalquilo condensado y cicloalquilo puenteado. Donde, "espiro cicloalquilo" se refiere a un grupo policíclico que comparte un átomo de carbono (llamado átomo espiro) entre los anillos simples de 5 a 20 miembros, que pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones π completamente conjugado. Preferiblemente de 6 a 14 miembros, más preferiblemente de 7 a 10 miembros. Según el número de espiro cicloalquilo compartido entre anillos, el espiro cicloalquilo se divide en monoespiro cicloalquilo, bispiro cicloalquilo o poliespiro cicloalquilo, preferiblemente monoespiro cicloalquilo y bispiro cicloalquilo. Más preferiblemente cicloalquilo monoespiro de 4 miembros/4 miembros, 4 miembros/5 miembros, 4 miembros/6 miembros, 5 miembros/5 miembros o 5 miembros/6 miembros. Los ejemplos de espiro cicloalquilo incluyen, pero no se

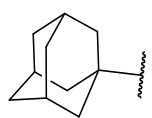
limitan a: . Donde,

"cicloalquilo condensado" se refiere a grupos policíclicos de carbono de 5 a 20 miembros, cada anillo en el sistema comparte un par adyacente de átomos de carbono con otros anillos en el sistema, que pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tienen un sistema de electrones π completamente conjugado. Preferiblemente de 6 a 14 miembros, más preferiblemente de 7 a 10 miembros. Según el número de anillos constituyentes, se puede dividir en cicloalquilo condensado bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico, preferiblemente bicíclico o tricíclico, más preferiblemente cicloalquilo bicíclico de 5 miembros/5 miembros o 5 miembros/6 miembros. Los ejemplos de cicloalquilo condensado incluyen, pero no se limitan

a: . "Cicloalquilo puenteado" se refiere a un grupo policíclico de carbono de 5 a 20 miembros,

dos anillos cualesquiera comparten dos átomos de carbono no conectados directamente, que pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los cuales tiene un sistema de electrones π completamente conjugado. Preferiblemente de 6 a 14 miembros, más preferiblemente de 7 a 10 miembros. Según el número de anillos constituyentes, se puede dividir en cicloalquilo con puente bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico, preferiblemente bicíclico, tricíclico o tetracíclico, más preferiblemente bicíclico o tricíclico.

Los ejemplos de cicloalquilo con puente incluyen, pero no se limitan a: 



[0663] El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 20 átomos en el anillo, en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente entre boro, silicio, oxígeno, azufre, selenio, nitrógeno y fósforo, y los átomos restantes

del anillo son C. El grupo puede ser un grupo de carbono o un grupo heteroátomo (es decir, puede estar ligado a C o ligado a N, siempre que sea posible). Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidropiraniilo, tetrahidrotiopiraniilo, piperidinilo, morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, tioalquilo y piperazinilo. La porción de anillo fusionado, la porción de anillo espiro y la porción de anillo puente también se incluyen en el alcance de esta definición. Por ejemplo, el grupo derivado de tetrahidropirrol puede ser tetrahidropirrol-1-ilo (unido a N) o tetrahidropirrol-3-ilo (unido a C). Por ejemplo, un anillo monocíclico de 3-7 miembros (1-6 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, B, Si, S y Se, donde N, B, P o Se están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de oxígeno para obtener grupos como NO, BOH, PO, PO₂, SeO; N se puede cuaternizar opcionalmente; los átomos de S pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de oxígeno o nitrógeno para obtener un grupo como SO, SO₂, S (= O) (= NR^a), S (= NR^B) o S (= NR^C)₂, mientras que R^a, R^B y R^C son independientemente ciano, C₁-C₇ alquilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, "C₃-C₁₄ heterocicloalquilo que tiene 1-4 heteroátomos y uno o más heteroátomos de boro, silicio, oxígeno, azufre, selenio, nitrógeno y fósforo", "C₁-C₇ heteroarilo que tiene 1-4 heteroátomos y uno o más heteroátomos de boro, silicio, oxígeno, azufre, selenio, nitrógeno y fósforo", C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ alcoxi; mientras tanto, el grupo -CH₂- puede estar opcionalmente sustituido por -C (= O)-, -C (= S)- o -C (= NR^D)-, R^D es independientemente ciano, C₁-C₇ alquilo, C₃-C₁₄ cicloalquilo, "C₃-C₁₄ heterocicloalquilo que tiene 1-4 heteroátomos y uno o más heteroátomos de boro, silicio, oxígeno, azufre, selenio, nitrógeno y fósforo", "C₁-C₇ heteroarilo que tiene 1-4 heteroátomos y uno o más heteroátomos de boro, silicio, oxígeno, azufre, selenio, nitrógeno y fósforo", C₆-C₁₀ arilo o C₁-C₇ alcoxi; cuando el anillo es un anillo de 3 miembros, solo hay un heteroátomo presente en el anillo, o un anillo bicíclico que consta de 7 a 10 átomos (4 a 9 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, B, Si, S, donde N, S, B o P está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de oxígeno para obtener grupos como NO, BOH, SO, SO₂, PO, PO₂, SeO, mientras que -CH₂- el grupo puede estar opcionalmente sustituido con -C (= O)-). Dependiendo de la estructura, el heterociclilo puede ser un grupo monovalente o un grupo divalente, es decir, un subheterociclilo.

[0664] El término "arilo" se refiere a cualquier anillo de carbono monocíclico o bicíclico estable con hasta 10 átomos en cada anillo, en el que al menos uno de los cuales es un anillo aromático. Los ejemplos de las unidades arilo anteriores incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, 2,3-dihidroindenilo, bifenilo, fenantrenilo, antrilo o acenaftilo. Se entenderá que en el caso de que el sustituyente arilo sea un sustituyente bicíclico y uno de los anillos sea un anillo no aromático, la conexión se realiza a través del anillo aromático.

[0665] El término "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico estable con hasta 7 átomos en cada anillo, donde al menos un anillo es un anillo aromático y contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre boro, silicio, oxígeno, azufre, selenio, nitrógeno y fósforo. Heteroarilo dentro de esta definición incluye, pero no se limita a: acridinilo, carbazolilo, cinolinilo, quinoxalinilo, pirazolilo, indolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, pirazinilo, pirazinilo pirimidinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrahydroquinolilo. También debe entenderse que "heteroarilo" incluye cualquier derivado de N-óxido de un heteroarilo que contiene nitrógeno.

En el caso de que el sustituyente heteroarilo sea un sustituyente bicíclico y un anillo sea un anillo no aromático o no contenga heteroátomos, se puede entender que las conexiones se realizan a través de anillos aromáticos respectivamente. Los sistemas de anillo aromático condensado con anillo heteroaromático y los sistemas de anillo heteroaromático bicíclico se pueden fusionar para formar anillos. Donde, N, S, B, P o Se están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de oxígeno para obtener grupos como NO, SO, SO₂, BOH, PO, PO₂, SeO y el átomo de N se pueden cuaternizar. El heteroarilo se puede unir a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono para formar compuestos estables. Dependiendo de la estructura, el heteroarilo puede ser un grupo monovalente o un grupo divalente, es decir, heteroarileno.

[0666] El término "alcoxi" se refiere a un alquilo unido por un puente de oxígeno; el alquilo se define como antes.

[0667] El término "alquiltiol" se refiere a un alquilo unido por un puente de azufre; el alquilo se define como antes.

[0668] El término "de conformación indeterminada *cis-trans*" se refiere a *cis* o *trans*.

[0669] El término "componente" se refiere a cada componente de la combinación de la presente divulgación, es decir, el compuesto representado por la fórmula **I** (o el compuesto representado por la fórmula **II**), la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo, el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el metabolito del mismo o el profármaco del mismo, o el fármaco contra el cáncer.

[0670] El término "excipientes farmacéuticos" se refiere a excipientes y aditivos usados en la producción de fármacos y formulación de prescripción, y se refiere a todas las sustancias contenidas en preparaciones farmacéuticas excepto los ingredientes activos. Consulte la farmacopea de la República Popular de China (edición de 2015), parte IV o el manual de excipientes farmacéuticos (Raymond C Rowe, sexta edición de 2009).

[0671] El término "tratamiento" se refiere a terapia terapéutica. Cuando se refiere a una condición específica, tratamiento significa (1) aliviar una o más manifestaciones biológicas de la enfermedad o condición, (2) interferir con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que causa o contribuye a la condición o (b) una o más manifestaciones biológicas de la afección, (3) mejorar uno o más síntomas, efectos o efectos secundarios asociados con la afección o su tratamiento, o uno o más síntomas, efectos o efectos secundarios, o (4) desacelerar el desarrollo de la afección o una o más manifestaciones biológicas de la afección.

[0672] El término "prevención" se refiere a una reducción en el riesgo de adquirir o desarrollar enfermedades o trastornos.

[0673] El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para tratar eficazmente las enfermedades o trastornos descritos en el presente documento cuando se administra a un paciente. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará según el compuesto, la afección y su gravedad, y la edad del paciente a tratar, pero los expertos en la técnica pueden ajustarla según sea necesario.

[0674] El término "paciente" se refiere a cualquier animal, preferiblemente un mamífero, preferiblemente

un ser humano, al que se va a administrar o se ha administrado el compuesto o composición de acuerdo con una realización de la presente divulgación. El término "mamífero" incluye cualquier mamífero. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, ganado, caballos, ovejas, cerdos, gatos, perros, ratones, ratas, conejos, cobayas, monos, seres humanos, etc., siendo los seres humanos los más preferidos.

[0675] El término "ingrediente activo" se refiere al ingrediente activo en la composición farmacéutica o kit de combinación de la presente divulgación, es decir, el compuesto representado por la fórmula **I** (o el compuesto representado por la fórmula **II**), la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo, el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el metabolito del mismo o el profármaco del mismo, el fármaco contra el cáncer o una combinación de los mismos.

[0676] Sobre la base de no violar el sentido común en el campo, las condiciones preferidas anteriores pueden combinarse arbitrariamente para obtener las realizaciones preferidas de la presente divulgación.

[0677] Los reactivos y materias primas usados en la presente divulgación están disponibles comercialmente.

[0678] El efecto progresivo positivo de la presente divulgación es que: los compuestos de la presente divulgación tienen una mejor actividad inhibidora contra la cinasa WEE1 y tienen una mejor biodisponibilidad.

Descripción Detallada de la Realización.

[0679] La presente divulgación se ilustrará adicionalmente a continuación por medio de realizaciones, pero no se limita al alcance de las realizaciones. Los métodos experimentales no especificados en las condiciones específicas en las siguientes realizaciones se seleccionan de acuerdo con los métodos y condiciones convencionales, o de acuerdo con las especificaciones del producto.

[0680] Las estructuras de todos los compuestos de la presente divulgación pueden identificarse mediante resonancia magnética nuclear (^1H RMN) y/o espectrometría de masas (MS).

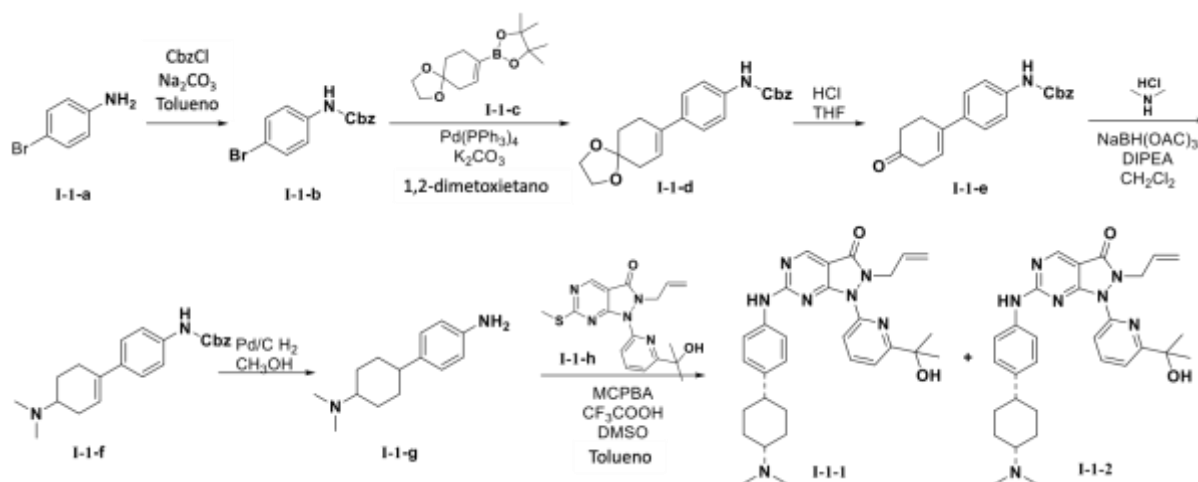
[0681] ^1H El desplazamiento químico de ^1H RMN(δ) se registró en PPM (10^{-6}). La RMN se realizó mediante un espectrómetro Bruker AVANCE-400.

[0682] La LC-MS se determinó mediante un espectrómetro de masas Agilent 1200HPLC / 6120.

[0683] La HPLC se determinó mediante cromatógrafo de líquidos de alta resolución Agilent 1260. Condiciones específicas de HPLC: fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; tiempo de columna: 15 minutos; tipo de columna: Waters Xselect, 5 μm , 4,6x250 mm.

[0684] La placa de gel de sílice de capa fina era una fuente de silicio Liangchen HSGF254 o una placa de gel de sílice Qingdao GF254. La cromatografía en columna generalmente utiliza gel de sílice de malla 200-300 Yantai Huanghai como portador.

[0685] **Realización 1**



[0686] Paso 1:

[0687] La 4-bromoanilina (**I-1-a**) (58,1 mmol) se disolvió en tolueno (250 ml); carbonato de potasio (87,2 mmol) y cloroformiato de bencilo (87,2 mmol) se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se evaporó hasta secarse para obtener un producto bruto y el producto bruto se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto objetivo (4-bromofenil) carbamato de bencilo (**I-1-b**) (15,2 g, 85,4%) como un sólido gris. CL-EM: m/z: (MH)= 307,0.

[0688] Paso 2:

[0689] El (4-bromofenil) carbamato de bencilo (16,0 mmol) (**I-1-b**) se disolvió en 1,2-dimetoxietano (50 ml); y 4,4,5,5-tetrametil-2-(1,4-dioxaspiro [4.5] dec-7-en-8-il)-1,3,2-dioxaborolano (representado por la fórmula **I-1-c**) (16,0 mmol), se añadieron carbonato de sodio (42,0 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina) paladio (1,6 mmol) a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se evaporó hasta secarse para obtener un producto bruto y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 100/0-95/5) para obtener el compuesto objetivo bencilo (4-(1,4-dioxaspiro [4.5] dec-7-en-8-il) fenil) carbamato (**I-1-d**) (5,6 g, 94%) como un sólido blanco. CL-EM: m / z: (MH)= 366,2.

[0690] Paso 3:

[0691] El (4-(1,4-dioxaspiro [4.5] dec-7-en-8-il) fenil) carbamato de bencilo (**I-1-d**) (15 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadió ácido clorhídrico (30,0 ml, 4 N) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas. El valor de pH de la mezcla de reacción se ajustó a 9 con carbonato de potasio, luego la mezcla se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó hasta secarse para obtener el compuesto objetivo en bruto bencilo (4'-oxo-2 ', 3', 4 ', 5'-tetrahidro- [1,1'-bifenil] -4-il) carbamato (**I-1-e**) (4,0 g, 81%) como un sólido amarillo. CL-EM: m / z: (MH)= 322,1.

[0692] Etapa 4:

[0693] El (4'-oxo-2 ', 3', 4 ', 5'-tetrahidro- [1,1'-bifenil] -4-il) carbamato de bencilo (**I-1-e**) (12,0 mmol) se disolvió en diclorometano (25 mL), se añadieron clorhidrato de dimetilamina (25,0 mmol) y diisopropiletilamina (25,0 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 2 horas, y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (37,0 mmol) a la mezcla de reacción, luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El valor de pH de la mezcla se ajustó a 9 mediante la adición de una solución acuosa saturada de carbonato de potasio y la mezcla se extrajo con diclorometano; luego la fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó hasta secarse para obtener un producto bruto, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 100/0-95/5) para obtener el compuesto objetivo (4'-(dimetilamino)-2', 3', 4', 5'-tetrahidro- [1,1'-bifenil] -4-il) carbamato de bencilo (**I-1-f**) (3,5 g, 80%) como un sólido amarillo. CL-EM: m / z: (MH)= 351,2.

[0694] Paso 5:

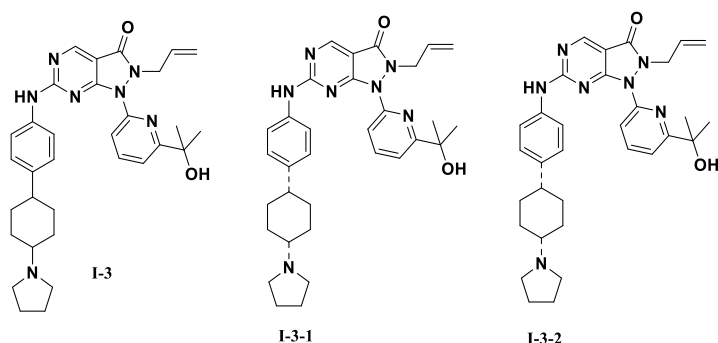
[0695] El (4'-(dimetilamino)-2', 3', 4', 5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil] -4-il) carbamato de bencilo (**I-1-f**) (10,0 mmol) se disolvió en metanol (20 mL), se le añadió paladio sobre carbono (0,35 g) y la mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó hasta secarse para obtener un producto bruto, el producto bruto se lavó con acetato de etilo y se filtró, y la torta de filtración fue el compuesto objetivo 4-(4-(dimetilamino) ciclohexil) anilina (**I-1-g**) (1,20 g, 55%) como un sólido blanco. CL-EM: m / z: (MH)= 219,2.

[0696] Paso 6:

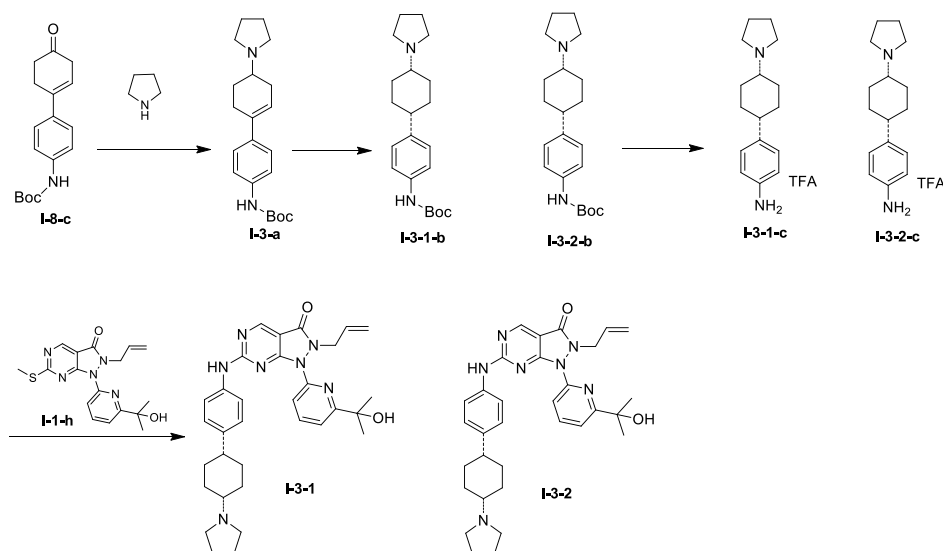
[0697] El 2-(1,1-Difluoroalil)-1-(6-(2-hidroxiopropan-2-il) piridin-2-il)-6 -((4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil) amino)-1, 2-dihidro-3H-pirazolo [3,4-D] pirimidin-3-ona (representada por la fórmula **I-1-h**) (150 mg, 0,42 mmol) se disolvió en tolueno (20 mL), se añadió ácido 3-clorofenoxifórmico (105 mg, 0,47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, luego la mezcla de reacción se evaporó hasta secarse, el intermedio de sulfóxido obtenido se disolvió en dimetilsulfóxido (10 mL); se le añadieron 4-(4-metilpiperazin-1-il) anilina (120 mg, 0,55 mmol) y ácido trifluoroacético (0,2 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 24 horas. El valor de pH de la mezcla de reacción se ajustó a 9 con una solución saturada de carbonato de sodio, se le añadió agua (50 mL) y diclorometano (50 ml), se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, filtrado, evaporado hasta secarse, preparado y purificado en fase líquida para obtener el compuesto **I-1-1** y el compuesto **I-1-2**. Compuesto **I-1-1**: Tiempo de retención de HPLC (RT por sus siglas en inglés) = 10,55 min (condiciones de HPLC: elución en gradiente, 5% de fase móvil B → 50% de fase móvil B), el rendimiento del compuesto fue del 56% (110 mg) como un sólido blanco.: ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,85 (s, 1 H), 8,46 (s, 2 H), 7,99 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J = 16,6, 8,1 Hz, 3 H), 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 5,73 (ddt, J = 16,3, 10,2, 6,1 Hz, 1 H), 5,05 (dd, J = 10,3, 1,1 Hz, 1 H), 4,93 (dd, J = 17,1, 1,3 Hz, 1 H), 4,82 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 2,90 (s, 6 H), 2,60 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 2,21 (s, 2 H), 2,10 (d, J = 10,6 Hz, 2 H), 1,70 (d, J = 11,4 Hz, 4 H), 1,59 (s, 6 H) .LC-MS: m/z: (MH)= 528,3. Compuesto **I-1-2**: Tiempo de retención de HPLC (RT) = 10,78 min (condiciones de HPLC: elución en gradiente, 5% de fase móvil B → 50% de fase móvil B), el rendimiento del compuesto fue del 72% (160 mg) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,86 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,95 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 5,72 (ddt, J = 16,5, 10,3, 6,2 Hz, 1 H), 5,06 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 4,95 (dd, J = 17,1, 1,0 Hz, 1 H), 4,75 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,05

(m, 1 H), 2,93 (m, 1 H), 2,68 (s, 6 H), 2,32 (m, 2 H), 1,84 (m, 6 H), 1,60 (s, 6 H). CL-EM: m/z: (MH) = 528,3.

[0698] **Realización 3:**



[0699] El Compuesto (**I-3-1**) y el compuesto (**I-3-2**) se pueden sintetizar mediante el mismo método que en la realización 1 utilizando ciclopentano como materia prima. Los detalles fueron los siguientes:



[0700] Paso 1:

[0701] Se añadió acetato de borohidruro de sodio (0,85 g, 4 mmol) a una mezcla de *tert* (4'-oxo-2', 3', 4', 5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il) carbamato de butilo (0,46 g, 1,6 mmol) (**I-8-c**) y tetrahidropirrol (0,28 g, 3,9 mmol) en 20 mL de diclorometano y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente; la mezcla de reacción se lavó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio (20 mL), agua (2 x 10 mL) y solución salina saturada secuencialmente; la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el residuo se mezcló con gel de sílice y se pasó a través de una columna {metanol amoniacal 7M: (diclorometano: acetato de etilo = 12: 2) = 0-15%} para obtener el compuesto **I-3-a**, 200 mg de sólido blanco. El rendimiento fue del 40%. CL-EM: m/z: (M H) = 343.

[0702] Paso 2:

[0703] El *tert*-butil (4'-(pirrolidin-1-il)-2', 3', 4', 5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil] -4-il) carbamato (300 mg, 0,87 mmol) (**I-3-a**) y paladio sobre carbono al 10% (100 mg) se añadieron a 30 ml de metanol, el matraz de reacción se ventiló tres veces con un globo de hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó hasta

secarse para obtener un producto bruto, que se separó mediante cromatografía en capa fina en placa de gel de sílice {metanol amoniacal 7M: (diclorometano: acetato de etilo = 9: 3) = 1:12} para obtener el compuesto **I-3-2-b**, 70 mg de sólido blanco ($R_f = 0,7$) y compuesto **I-3-1-b**, 90 mg de sólido blanco ($R_f = 0,5$). El rendimiento total fue del 52%. CL-EM: m/z : (MH) = 345.

[0704] Paso 3:

[0705] El *tert* (4-(4-(pirrolidin-1-il) ciclohexil) fenil) carbamato de butilo (**I-3-2-b**) ($R_f = 0,7$) (70 mg, 0,2 mmol) se añadió a 2 mL de diclorometano, luego se le añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se concentrara, se obtuvo un aceite marrón (**I-3-2-c**), que se utilizó directamente para el siguiente paso. CL-EM: m/z : (MH) = 245.

[0706] El *tert* (4-(4-(pirrolidin-1-il) ciclohexil) fenil) carbamato de butilo (**I-3-1-b**) ($R_f = 0,5$) (70 mg, 0,2 mmol) se añadió a 2 ml de diclorometano, luego se le añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se concentrara, se obtuvo un aceite marrón (**I-3-1-c**), que se utilizó directamente para el siguiente paso. CL-EM: m/z : (MH) = 245.

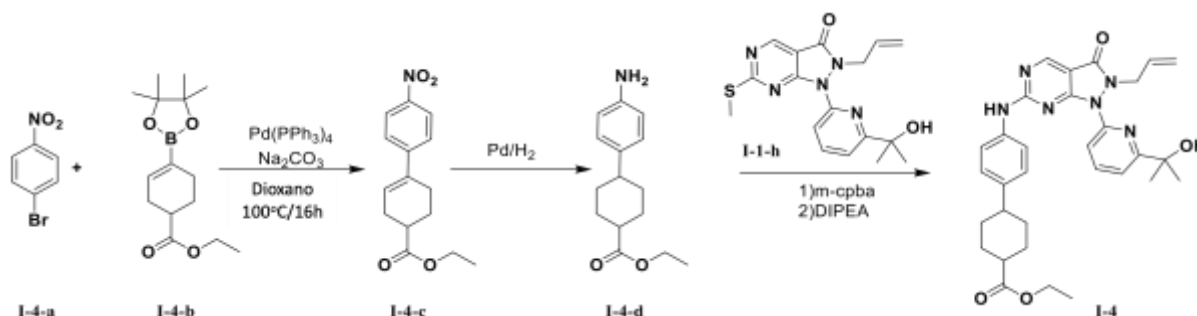
[0707] Etapa 4:

[0708] El ácido *m*-cloroperoxibenzoico (66 mg, 0,326 mmol) se añadió a una solución de 2-alil-1-(6-(2-hidroxipropan-2-il) piridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*D*] pirimidin-3-ona (**I-1-h**) (90 mg, 0,25 mmol) en 10 mL de tolueno y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción anterior se concentró y luego se añadieron trifluoroacetato de 4-(4-(azetidin-1-il) ciclohexil) anilina (**I-3-1-c**) (0,26 mmol), 0,15 mL de ácido trifluoroacético y 3 ml de dimetilsulfóxido y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Se añadieron 2 mL de solución acuosa saturada de carbonato de sodio y 10 mL de agua a la mezcla de reacción anterior, y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano (3 x 10 mL); luego, la fase orgánica se combinó, se lavó con 5 mL de agua y 5 mL de solución saturada de cloruro de sodio, respectivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener un producto crudo; el producto bruto se separó mediante una placa de cromatografía de capa fina {metanol amoniacal 7M: (diclorometano: acetato de etilo = 5: 1) = 1:12} para obtener el compuesto **I-3-1**, 40 mg de sólido blanco ($R_f = 0,4$), el rendimiento fue del 28%. Compuesto **I-3-1**: Tiempo de retención de HPLC (RT) = 11,01 min (condiciones de HPLC: la fase móvil A era agua (que contenía HCOOH al 0,1%), la fase móvil B era acetonitrilo; elución en gradiente: 5% fase móvil B → 50% fase móvil B), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,87 (s, 1 H), 7,90 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,39 (dd, $J = 7,6, 0,5$ Hz, 1 H), 7,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 5,72 (ddt, $J = 16,4, 10,2, 6,2$ Hz, 1 H), 5,06 (dd, $J = 10,2, 1,0$ Hz, 1 H), 4,95 (dd, $J = 17,1, 1,2$ Hz, 1 H), 4,76 (d, $J = 6,2$ Hz, 2 H), 4,04 (s, 1 H), 2,66 (m, 4 H), 2,58 - 2,47 (m, 1 H), 2,16 (m, 4 H), 1,96 (m, 2 H), 1,87 - 1,78 (m, 4 H), 1,60 (s, 6 H), 1,58 - 1,39 (m, 4 H). CL-EM: m/z : (MH) = 554.

[0709] Se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (60 mg, 0,296 mmol) a una solución de 2-alil-1-(6-(2-hidroxipropan-2-il) piridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2 -dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*D*] pirimidin-3-ona (**I-1-h**) (80 mg, 0,22 mmol) en 10 mL de tolueno y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

La mezcla de reacción anterior se concentró y luego se añadieron trifluoroacetato de 4-(4-(azetidin-1-il) ciclohexil) anilina (**I-3-2-c**) (0,2 mmol), 0,15 ml de ácido trifluoroacético y 3 ml de dimetilsulfóxido y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Se añadieron 2 mL de solución acuosa saturada de carbonato de sodio y 10 mL de agua a la mezcla de reacción anterior, y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano (3 x 10 mL); luego la fase orgánica se combinó, se lavó con 5 mL de agua y 5 mL de solución saturada de cloruro de sodio, respectivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener un producto crudo; el producto bruto se separó mediante una placa de cromatografía de capa fina {metanol amoniacal 7M: (diclorometano: acetato de etilo = 5: 1) = 1:12} para obtener el compuesto **I-3-2**, 50 mg de sólido blanco (Rf = 0,6), el rendimiento fue del 40%. Compuesto **I-3-2**: Tiempo de retención de HPLC (RT) = 11,20 min (condiciones de HPLC: la fase móvil A era agua (que contenía HCOOH al 0,1%), la fase móvil B era acetonitrilo; elución en gradiente: 5% fase móvil B → 50% fase móvil B), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,87 (s, 1 H), 7,92 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,29 (t, J = 4,2 Hz, 2 H), 5,79 - 5,66 (m, 1 H), 5,06 (dd, J = 10,2, 1,0 Hz, 1 H), 4,96 (dd, J = 17,1, 1,2 Hz, 1 H), 4,77 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,02 (s, 1 H), 2,70 - 2,50 (m, 5 H), 2,26 (s, 1 H), 1,98 (m, 4 H), 1,82 (s, 4 H), 1,69 - 1,56 (m, 10 H). CL-EM: m/z: (MH) = 554.

[0710] **Realización 4:**



[0711] Paso 1:

[0712] 1-bromo-4-nitrobenzene (**I-4-a**) (692 mg, 3,43 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo (**I-4-b**) (800 mg, 2,85 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (330 mg, 0,286 mmol), trifenilfosfina (75 mg, 0,286 mmol) y carbonato de potasio (789 mg, 5,71 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (20 mL), la mezcla se calentó a 90 °C bajo la protección de argón y se agitó durante aproximadamente 16 horas. Luego, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 100% a 90%) para obtener 450 mg del compuesto representado por la fórmula. **I-4-c** como un sólido blanco. Rendimiento: 47%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 - 8.16 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 6.33 (dd, J = 5.1, 2.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 4H), 2.24 (ddd, J = 9.3, 8.0, 3.9 Hz, 1H), 1.90 (dddd, J = 13.1, 11.0, 8.8, 6.7 Hz, 1 H), 1.31 (dd, J = 9.2, 5.1 Hz, 3 H).

[0713] Paso 2:

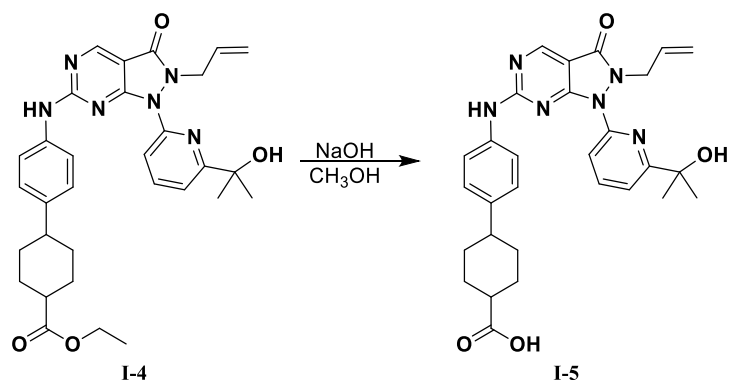
[0714] El 4-(4-nitrofenil) ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo (**I-4-c**) (450 mg, 1,63 mmol) se disolvió en metanol (10 mL), se añadió catalizador de paladio/carbono (45 mg, 10%) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 días en atmósfera de hidrógeno, se filtró, el filtrado se

concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 100% a 90%) para obtener 280 mg del compuesto representado por la fórmula **I-4-d** como un sólido blanco. Rendimiento: 69%. CL-EM: m/z: (MH)= 248,4.

[0715] Paso 3:

[0716] El 2-alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-piridil]-6-metiltiopirazolo [3,4-*D*] pirimidin-3-ona (**I-1-h**) (428 mg, 1,20 mmol) se disolvió en tolueno (20 mL), se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (259 mg, 1,5 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, luego se añadieron 4-(4-aminofenil) ciclohexano carboxilato de etilo (247 mg, 1,0 mmol) y DIPEA (258 mg, 2,0 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante aproximadamente 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol = 100% a 90%), fase líquida preparativa de alto rendimiento y cromatografía en capa fina (DCM/CH₃OH/NH₃:CH₃OH = 10/1/0.15) para obtener 440 mg del compuesto representado por la fórmula **I-4** como un sólido blanco, rendimiento: 79%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,87 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,91 (td, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,54 (t, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 7,39 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 5,72 (ddt, *J* = 16,4, 10,2, 6,2 Hz, 1 H), 5,07 (dd, *J* = 10,2, 1,1 Hz, 1 H), 4,96 (dd, *J* = 17,1, 1,2 Hz, 1 H), 4,77 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,25 - 4,10 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,56 (dt, *J* = 15,5, 10,8 Hz, 1 H), 2,28 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 2,14 (d, *J* = 10,6 Hz, 1 H), 2,05 - 1,97 (m, 1 H), 1,78 (dd, *J* = 19,0, 8,5 Hz, 1 H), 1,67 (dt, *J* = 10,1, 6,1 Hz, 3 H), 1,61 (s, 6 H), 1,59 - 1,44 (m, 1 H), 1,34 - 1,26 (m, 3 H). LC-MS: m/z: (MH)= 557,4.

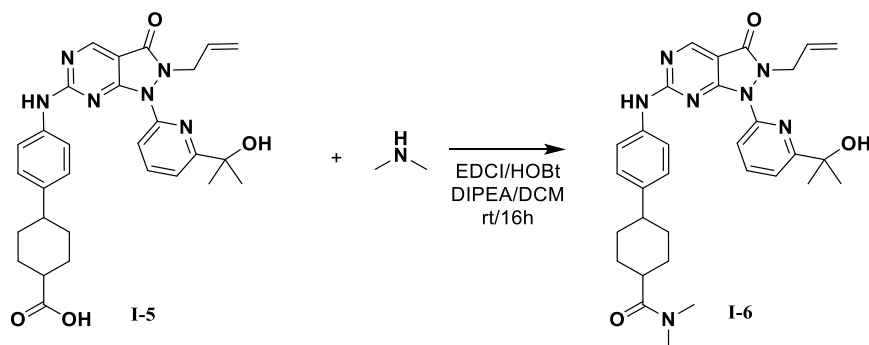
[0717] **Realización 5:**



[0718] El 4-[4-[[2-Alil-1-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-piridil]-3-oxo-pirazolo [3,4-*D*] pirimidin-6-etil [amino] fenil] ciclohexano carboxilato (**I-4**) (420 mg, 0,75 mmol) se disolvió en metanol (20 mL), se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (10 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 días, se concentró para eliminar el metanol, se extrajo con diclorometano, luego se descartó la capa orgánica y el valor de pH se ajustó a 4 agregando una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N a la capa acuosa, luego la capa acuosa se extrajo con diclorometano; y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró, se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano / metanol = 100% a 95%) para obtener 256 mg del compuesto representado por la fórmula **I-5** como un sólido blanco, rendimiento: 64%. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,84 (d, *J* = 1,4 Hz, 1 H), 8,00 (td, *J* = 7,9, 4,0 Hz, 1 H), 7,83 - 7,76 (m, 1 H), 7,67 (dd, *J* = 7,7, 0,7 Hz, 1 H), 7,60 (dd, *J* = 8,4, 5,7 Hz, 2H), 7,19 (dd, *J* = 13,2, 8,6 Hz, 2H), 5,73 (ddd, *J* = 17,0, 6,1, 4,1 Hz, 1 H), 5,08 - 5,03 (m, 1 H), 4,95 (día, *J* = 1,3 Hz, 1 H),

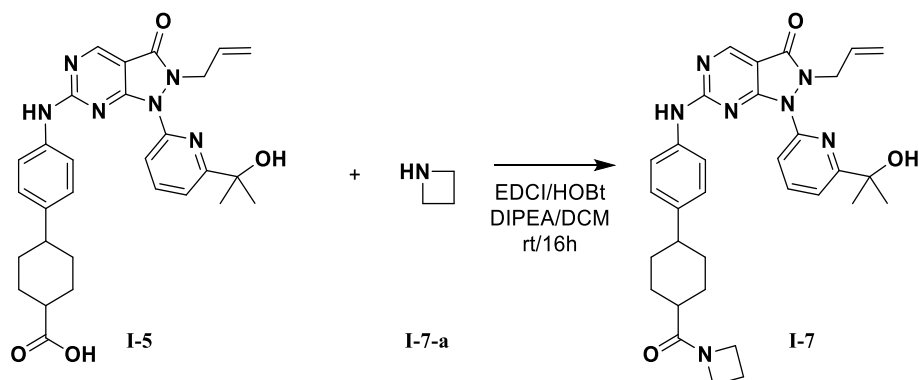
4,86 - 4,79 (m, 2 H), 2,72 (s, 1 H), 2,58 (s, 1 H), 2,27 (d, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 2,13 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 1,96 (d, $J = 10,2$ Hz, 1 H), 1,80 - 1,66 (m, 4 H), 1,64 - 1,52 (m, 7 H) .LC-MS: m/z : (MH)= 529,3.

[0719] **Realización 6**



[0720] Se disolvieron 40 mg (0,076 mmol) de 4-(4-((2-allyl-1-(6-(2-hidroxiopropan-2-il) piridin-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo [3,4-D] ácido pirimidin-6-il) amino) fenil) ciclohexano-1-carboxílico (**I-5**) en 5 mL de diclorometano y se le añadieron 9 mg (0,11 mol) de clorhidrato de dimetilamina, 17 mg (0,11 mmol) de EDCI, 15 mg (0,11 mmol) de HOBt y 19 mg (0,15 mmol) de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas, y luego se purificó mediante cromatografía en capa fina (DCM/CH₃OH = 100/10) para obtener 15 mg de un sólido amarillo claro (**I-6**), el rendimiento fue del 35%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,86 (d, $J = 4,2$ Hz, 1 H), 7,97 - 7,88 (m, 1 H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,53 (dd, $J = 12,3, 8,5$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,28 - 7,15 (m, 2 H), 5,80 - 5,65 (m, 1 H), 5,06 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 4,95 (d, $J = 17,1$ Hz, 1 H), 4,77 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,10 (d, $J = 12,1$ Hz, 3 H), 2,98 (s, 3 H), 2,67 - 2,57 (m, 1 H), 2,14 (dd, $J = 20,9, 10,3$ Hz, 1 H), 2,06 - 1,97 (m, 2 H), 1,92 (d, $J = 14,0$ Hz, 1 H), 1,78 - 1,66 (m, 4 H), 1,61 (s, 6 H), 1,49 (dd, $J = 22,8, 12,2$ Hz, 1H) .LC-MS: m/z : (MH)= 556,3.

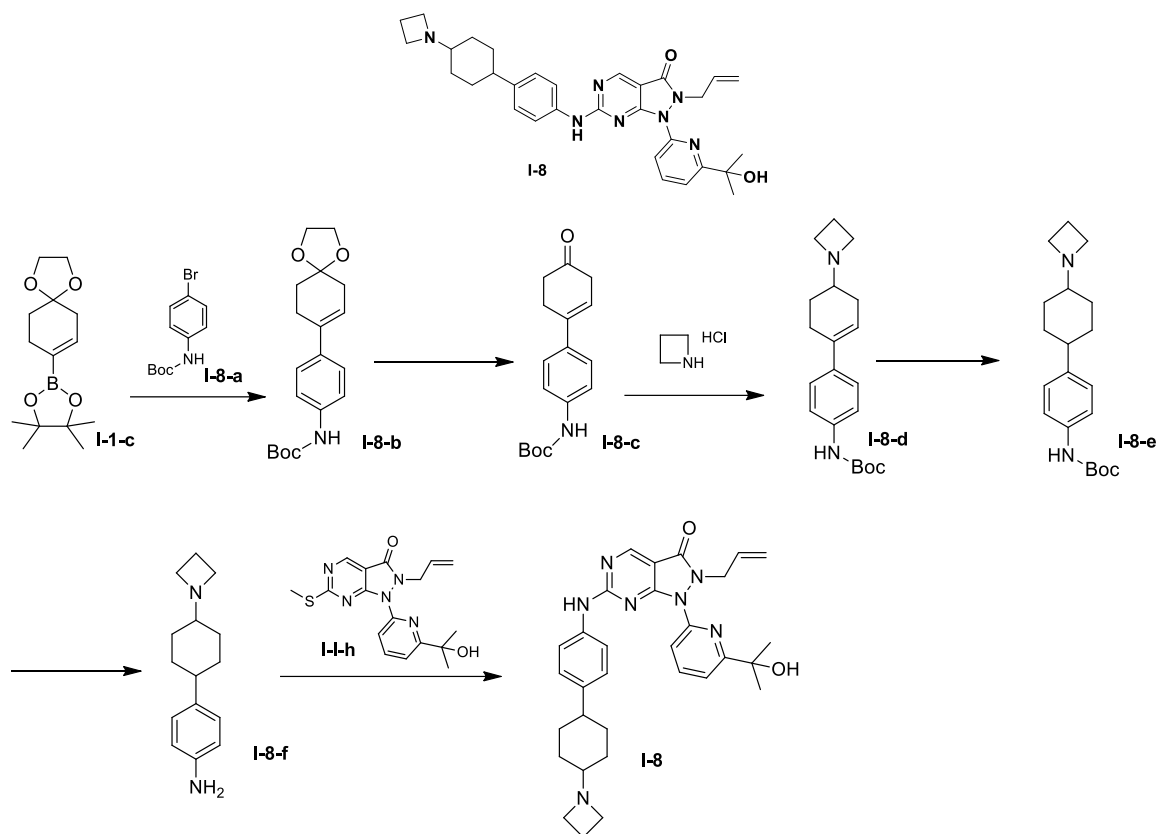
[0721] **Realización 7**



[0722] Se disolvieron 40 mg (0,076 mmol) de 4-(4-((2-allyl-1-(6-(2-hidroxiopropan-2-il) piridin-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo [3,4-D] ácido pirimidin-6-il) amino) fenil) ciclohexano-1-carboxílico (**I-5**) en 5 mL de diclorometano y 9 mg (0,11 mol) de clorhidrato de azetidina (**I-7-a**), se le añadieron 17 mg (0,11 mmol) de EDCI, 15 mg (0,11 mmol) de HOBt y 19 mg (0,15 mmol) de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas y luego se purificó por cromatografía en capa fina (DCM / CH₃OH = 100/10) para obtener 15 mg de un sólido amarillo claro (**I-7**), el rendimiento fue del 35%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 7,91 (dt, $J = 10,7, 7,9$ Hz, 1 H), 7,78 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,53 (dd, $J = 12,0, 8,5$ Hz, 2H), 7,39 (dd, $J = 7,6, 2,4$ Hz, 1 H), 7,22 (dd, $J = 19,5, 8,5$ Hz, 2H), 5,71

(ddt, $J = 16,4, 10,2, 6,2$ Hz, 1 H), 5,06 (d, $J = 10,2$ Hz, 1 H), 4,95 (d, $J = 17,1$ Hz, 1 H), 4,77 (d, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 4,21 (dd, $J = 16,4, 8,6$ Hz, 2H), 4,10 - 4,02 (m, 2H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 2,35 - 2,20 (m, 2H), 2,15 - 2,07 (m, 1H), 2,00 (dd, $J = 13,4, 3,0$ Hz, 2 H), 1,92 - 1,83 (m, 1 H), 1,79 - 1,63 (m, 4 H), 1,60 (s, 6 H), 1,48 (ddd, $J = 24,7, 12,5, 2,5$ Hz, 1H) .LC-MS: m/z: (MH)⁺ = 568,4.

[0723] **Realización 8**



[0724] Paso 1:

[0725] 4,4,5,5-tetrametil-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1,3,2-dioxaborolano (**I-1-c**) (19 g, 71,4 mmol), *tert*-butil (4-bromofenil) carbamato (**I-8-a**) (18,4 g, 67,6 mmol), solución acuosa de carbonato de sodio 2 mol/L (75 mL) y Pd(dppf)Cl₂ (3,3 g, 4,5 mmol) se añadieron a 250 ml de 1,4-dioxano y el matraz de reacción se ventiloó con un globo de nitrógeno tres veces y la mezcla se agitó a 98°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL), la fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener un producto bruto, que se purificó por columna (acetato de etilo: éter de petróleo = 0-40%) para obtener 19 g de un sólido marrón (**I-8-b**). El rendimiento fue del 84,8%. LC-MS: m/z: (M-56+H)⁺ = 276.

[0726] Paso 2:

[0727] Se añadió ácido clorhídrico 1,38 mol/l (160 ml) a una solución de *tert*-butil (4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)fenil)carbamato (**I-8-b**) (16 g, 48 mmol) en 100 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL), la fase orgánica combinada se lavó tres veces con solución salina saturada y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 13,5 g de un sólido de color amarillo

pardo (**I-8-c**), que se utilizó directamente para el siguiente paso. El rendimiento fue del 97%. LC-MS: m/z: (M-56+H)⁺ = 232.

[0728] Paso 3:

[0729] *N,N'*-diisopropiletilamina (12 mL, 69 mmol) y acetato de borohidruro de sodio (14 g, 71 mmol) se agregaron a una mezcla de *tert*-butil (4'-oxo-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamato (**I-8-c**) (10 g, 34,8 mmol) e hidrocloreuro de azetidina (3 g, 32 mmol) en 100 ml de diclorometano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche; luego se evaporó el disolvente y se le añadieron 100 ml de diclorometano y la mezcla se lavó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio (20 ml), agua (2 x 30 ml) y solución salina saturada secuencialmente; luego la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se mezcló con gel de sílice y se pasó a través de la columna {metanol amoniacal 7M: (diclorometano: acetato de etilo = 15:1) = 0-15%} para obtener 7,3 g de sólido blanco (**I-8-d**). El rendimiento fue del 64%. LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 329.

[0730] Paso 4:

[0731] *Tert*-butil (4'-(azetidin-1-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamato (**I-8-d**) (7,3 g, 22 mmol) y paladio sobre carbono al 10% (200 mg) a 150 ml de metanol, el matraz de reacción se ventilió tres veces con un globo de hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en un atmósfera. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a sequedad para obtener un producto bruto, el producto bruto se lavó con acetato de etilo y se filtró, y la torta de filtración fue 4,1 g de compuesto. **I-8-e** (R_f = 0,4) como un sólido blanco. El rendimiento total fue del 85%. LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 331.

[0732] Paso 5:

[0733] *Tert*-butil (4-(4-(azetidin-1-il)ciclohexil)fenil)carbamato (3 g, 9 mmol) (representado por la fórmula **I-8-e**) a 20 ml de diclorometano, luego se le añadieron 20 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción, se le añadieron 10 ml de agua y 20 ml de solución saturada de carbonato de sodio, y el sólido formado se filtró, se lavó con agua y se escurrió para obtener 1,8 g de compuesto. **I-8-f** como un sólido marrón, que se utilizó directamente en el siguiente paso. El rendimiento fue del 86%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08 - 6,96 (m, 2H), 6,70 - 6,60 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,22 (t, J = 7,0 Hz, 4H), 2,38 (tt, J = 12,1, 3,2 Hz, 1H), 2,15 - 1,95 (m, 5H), 1,95 - 1,81 (m, 4H), 1,51 - 1,30 (m, 2H), 1,21 - 1,04 (m, 2H). LC-EM: m/z: (M+H)⁺ = 231.

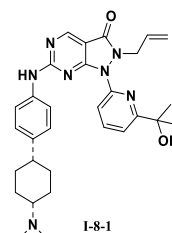
[0734] Paso 6:

[0735] Se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (1,33 g, 6,57 mmol) a una solución de 2-alil-1-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3*H*-pirazolo[3,4-*D*]pirimidin-3-ona (1,86 g, 5,2 mmol) (representada por **I-1-h**) en 60 mL de tolueno, y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción anterior se concentró y luego se le añadieron 4-(4-(azetidin-1-il) ciclohexil)anilina (1,2 g, 5,2 mmol) (representada por **I-8-f**), 0,8 ml de ácido trifluoroacético y 20 ml de dimetilsulfóxido y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. Se añadieron 20 ml de solución acuosa saturada de carbonato de sodio y 50 ml de agua a la mezcla de reacción

anterior, y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano (3 x 150 ml); luego se combinó la fase orgánica, se lavó con 50 mL de agua y 30 mL de solución saturada de cloruro de sodio, respectivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener un producto bruto; el producto bruto se separó mediante una placa de cromatografía de capa fina {metanol amoniacal 7M: (diclorometano: acetato de etilo = 5:1) = 1:12} para obtener el compuesto **I-8**, 1,88 g de un sólido blanco, el rendimiento fue del 67%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,86 (s, 1 H), 7,93 - 7,85 (m, 1 H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,39 (dd, J = 7,6, 0,7 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 5,71 (ddt, J = 16,4, 10,2, 6,2 Hz, 1 H), 5,05 (dd, J = 10,2, 1,1 Hz, 1 H), 4,94 (dd, J = 17,1, 1,3 Hz, 1 H), 4,77 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,11 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 3,24 (t, J = 7,0 Hz, 4 H), 2,52 - 2,43 (m, 1 H), 2,14 - 2,00 (m, 3 H), 1,92 (d, J = 11,2 Hz, 4 H), 1,60 (s, 6 H), 1,45 (dt, J = 14,9, 7,5 Hz, 2 H), 1,23 - 1,08 (m, 2 H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 540,4$.

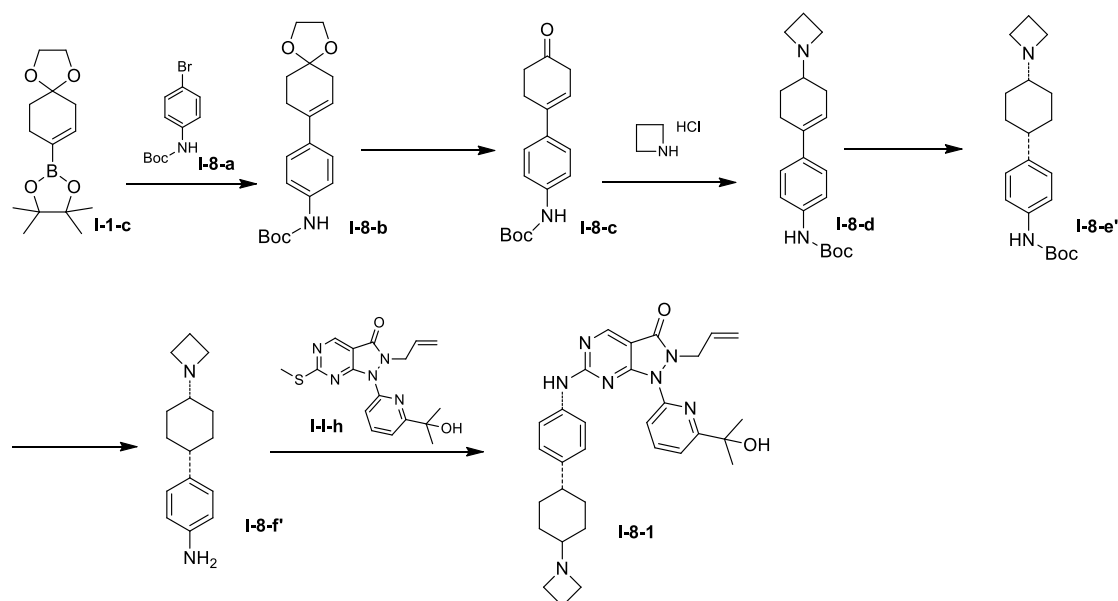
[0736] **Realización 8-1**

[0737] El producto de la realización 8 (compuesto **I-8**) se detectó mediante HPLC (condiciones: la fase móvil A era agua (que contenía HCOOH al 0,1%), la fase móvil B era acetonitrilo; elución en gradiente: 5% fase móvil B $\rightarrow$ 50% fase móvil B) con el único tiempo de retención: Tiempo de retención de HPLC

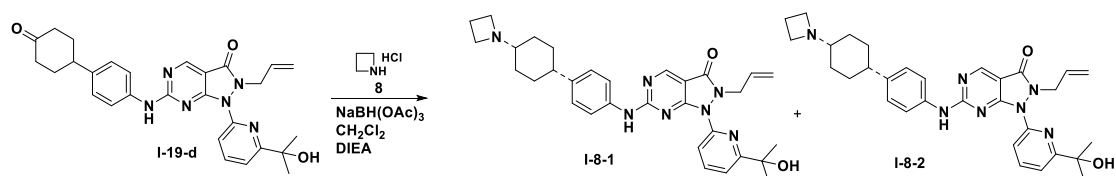


(RT) = 10,78 min. Por lo tanto, su parte ciclohexilo fue *cis* o *trans*, es decir, fue se refiere a *cis* o *trans*.

[0738] La ruta de reacción fue la siguiente:



[0739] **Realización 8-2**



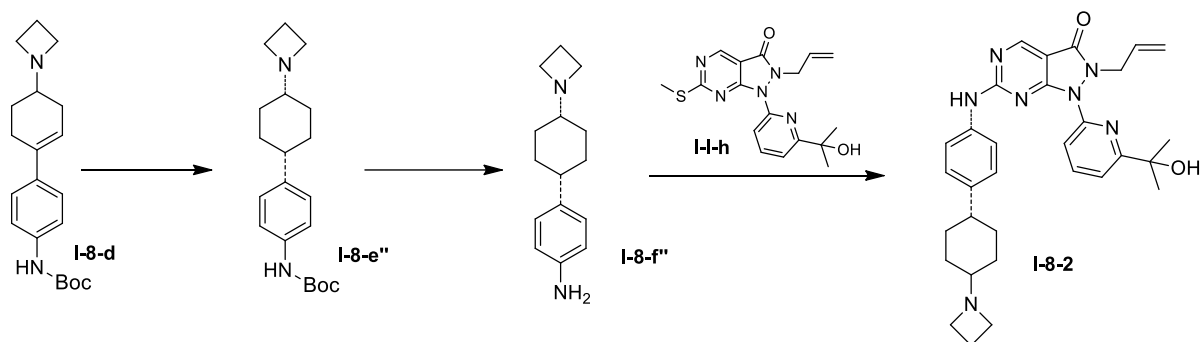
[0740] 2-alil-1-(6-(2-hidroxipropan)piridin-2-il)-6-((4-(4-oxociclohexil)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-D] pirimidin-3-ona (**I-19-d**) (19,0 mmol) se disolvió en diclorometano (500 ml) y clorhidrato de azetidina (21,0 mmol), se añadieron *N*-etilo-*N*-isopropil-2-amina (38,0 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (57 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 16 horas. Se añadieron agua (300 ml) y carbonato de potasio a la mezcla de reacción, el valor de pH se ajustó a 9 y la mezcla se extrajo con diclorometano; la fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para obtener un producto bruto, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 0/100-5/95) para obtener el compuesto objetivo **I-8-1** (1,8 g, 24,7%) y compuesto objetivo **I-8-2** (4,7 g, 65,3%), siendo ambos sólidos blancos.

[0741] Compuesto **I-8-1**: HPLC: tiempo de retención (RT) = 10,78 min (condiciones de HPLC: la fase móvil A era agua (que contenía HCOOH al 0,1%), la fase móvil B era acetonitrilo; elución en gradiente: 5% fase móvil B → 50% fase móvil B), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,86 (s, 1 H), 7,93 - 7,85 (m, 1 H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,39 (dd, J = 7,6, 0,7 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 5,71 (ddt, J = 16,4, 10,2, 6,2 Hz, 1 H), 5,05 (dd, J = 10,2, 1,1 Hz, 1 H), 4,94 (dd, J = 17,1, 1,3 Hz, 1 H), 4,77 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,11 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 3,24 (t, J = 7,0 Hz, 4 H), 2,52 - 2,43 (m, 1 H), 2,14 - 2,00 (m, 3 H), 1,92 (d, J = 11,2 Hz, 4 H), 1,60 (s, 6 H), 1,45 (dt, J = 14,9, 7,5 Hz, 2 H), 1,23 - 1,08 (m, 2 H). LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 540,4.

[0742] Compuesto **I-8-2**: HPLC: tiempo de retención (RT) = 11,00 min (condiciones de HPLC: la fase móvil A era agua (que contenía HCOOH al 0,1%), la fase móvil B era acetonitrilo; elución en gradiente: 5% fase móvil B → 50% fase móvil B), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,87 (s, 1 H), 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,29 - 7,25 (m, 2 H), 5,82-5,63 (m, 1 H), 5,12-4,91 (m, 2 H), 4,78 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,01 (s, 1 H), 3,17 (s, 4 H), 2,53 (s, 1 H), 2,33 (s, 1 H), 2,06 (d, J = 4,4 Hz, 2 H), 1,89 (d, J = 11,6 Hz, 2 H), 1,75 (d, J = 14,1 Hz, 2 H), 1,59 (d, J = 17,2 Hz, 8 H), 1,46 (t, J = 13,1 Hz, 2 H). LC-MS: 540,0 [M+1]⁺.

[0743] Se puede ver que hubo una gran diferencia entre el *cis*-y *trans*-Configuración de datos del espectro de hidrógeno, que fue suficiente para distinguirlos.

[0744] **Realización 8-3**



[0745] Paso 1:

[0746] *Tert*-butil (4'-(azetidin-1-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamato (**I-8-d**) (7,3 g, 22 mmol) y paladio sobre carbono al 10% (200 mg) se añadieron a 150 ml de metanol, el matraz de reacción se ventiló tres veces con un globo de hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a sequedad para obtener un producto bruto, que se mezcló con gel de sílice y se pasó a través de la columna {7 M amoniaco metanol: (diclorometano: acetato de etilo = 12:3) = 0-15%} para obtener 2,1 g de compuesto **I-8-e''** ($R_f = 0,6$) como un sólido blanco y 4.1 g de compuesto **I-8-e'** como un sólido blanco ($R_f = 0,4$). El rendimiento total fue del 85%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 331$.

[0747] Paso 2:

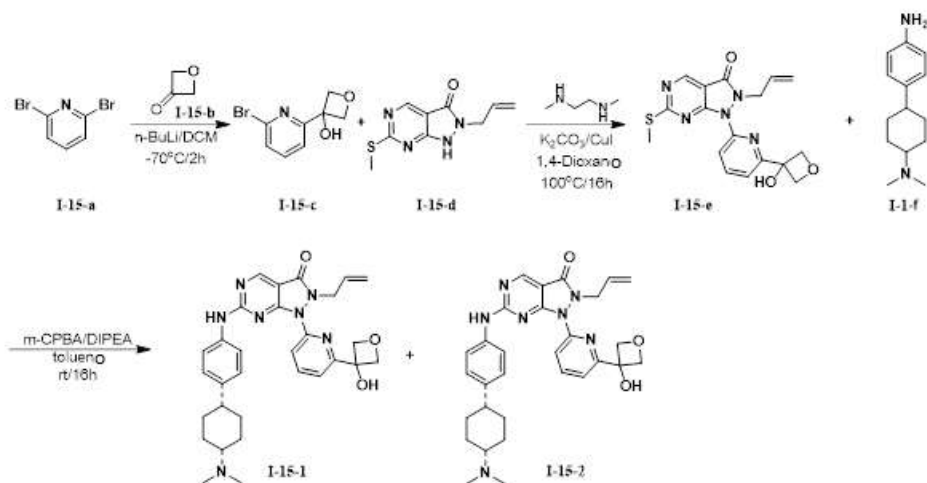
[0748] *Tert*-butil (4-(4-(azetidin-1-il) ciclohexil) fenil) carbamato (2 g, 9 mmol) (representado por la fórmula **I-8-e''**) se añadió a 20 ml de diclorometano, luego se le añadieron 20 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción, se le añadieron 10 ml de agua y 20 ml de solución saturada de carbonato de sodio, y el sólido formado se filtró, se lavó con agua y se escurrió para obtener 1,2 g de compuesto. **I-8-f'** como un sólido marrón, que se utilizó directamente en el siguiente paso. El rendimiento fue del 86%. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,10 - 6,97 (m, 2H), 6,74 - 6,63 (m, 2H), 4,22 - 4,08 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H), 3,47 - 3,38 (m, 1H), 2,61 - 2,52 (m, 1 H), 2,52 - 2,28 (m, 2 H), 1,92 - 1,62 (m, 8 H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 231$.

[0749] Paso 3:

[0750] Se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (1,33 g, 6,57 mmol) a una solución de 2-alil-1-(6-(2-hidroxiopropan-2-il) piridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-*D*]pirimidin-3-ona (1,86 g, 5,2 mmol) (representada por **I-1-h**) en 60 ml de tolueno y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción anterior se concentró y luego se concentró 4-(4-(azetidin-1-il) ciclohexil)anilina (1,2 g, 5,2 mmol) (representada por **I-8-f'**), se le añadieron 0,8 ml de ácido trifluoroacético y 20 ml de dimetilsulfóxido y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. Se añadieron 20 ml de solución acuosa saturada de carbonato de sodio y 50 ml de agua a la mezcla de reacción anterior, y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano (3 x 150 ml); luego se combinó la fase orgánica, se lavó con 50 mL de agua y 30 mL de solución saturada de cloruro de sodio, respectivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener un producto bruto; el producto bruto se separó mediante una placa de cromatografía de capa fina {metanol amoniacal 7M:

(diclorometano: acetato de etilo = 5: 1) = 1:12} para obtener el compuesto **I-8-2**, 1,88 g de un sólido blanco, el rendimiento fue del 67%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,87 (s, 1 H), 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,29 - 7,25 (m, 2 H), 5,82 - 5,63 (m, 1 H), 5,12 - 4,91 (m, 2 H), 4,78 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,01 (s, 1 H), 3,17 (s, 4 H), 2,53 (s, 1 H), 2,33 (s, 1 H), 2,06 (d, J = 4,4 Hz, 2 H), 1,89 (d, J = 11,6 Hz, 2 H), 1,75 (d, J = 14,1 Hz, 2 H), 1,59 (d, J = 17,2 Hz, 8 H), 1,46 (t, J = 13,1 Hz, 2 H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 540$.

[0751] **Realización 15**



[0752] Paso 1:

[0753] 1 g (4,22 mmol) de 2,6-dibromopiridina (**I-15-a**) se disolvió en 30 ml de diclorometano, la mezcla se enfrió a -78°C y se añadió 1,86 ml (4,64 mmol, solución 2 M de dioxano) lentamente gota a gota de una solución de *n*-butil-litio, después de agitar la mezcla durante aproximadamente 15 min, y 0,3 g (4,22 mmol) de oxetan-3-ona (representada por la fórmula **I-15-b**) se añadió a la misma, se continuó agitando durante aproximadamente 1 hora; y la mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y luego se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 100% a 50%) para obtener 660 mg de 3-(6-bromo-2-piridil) oxetan-3-ol (**I-15-c**) como un sólido blanco, el rendimiento fue del 68%. LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 230,1$.

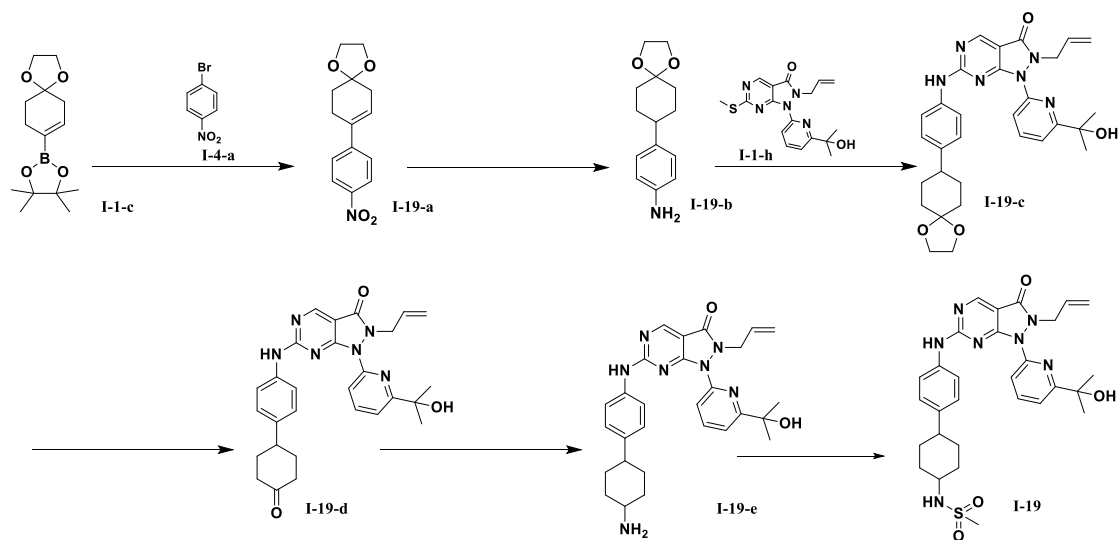
[0754] Paso 2:

[0755] 106 mg (0,48 mmol) de 2-alil-6-metiltio-1*H*-pirazolo[3,4-*D*]pirimidin-3-ona (**I-15-d**) y 100 mg (0,43 mmol) de 3-(6-bromo-2-piridil)oxetan-3-ol (**I-15-c**) se disolvieron en 10 ml de 1,4-dioxano y luego 90 mg (0,65 mmol) de carbonato de potasio, 83 mg (0,43 mmol) de yoduro cuproso y se le añadió 77 mg (0,87 mmol) de *N*1,*N*2-dimetiletil-1,2-diamina y la mezcla se calentó a 100°C bajo la protección de argón y se agitó durante la noche. El residuo se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (UV, diclorometano/metanol = 100% a 10%) para obtener 140 mg de 2-alil-1-[6-(3-hidroxioxetan-3-il)-2-piridinil]-6-metiltiopirazolo[3,4-*D*] pirimidin-3-ona (**I-15-e**) como un aceite marrón, el rendimiento fue del 86%. LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 372,1$.

[0756] Paso 3:

[0757] 549 mg (1,478 mmol) de 2-alil-1-[6-(3-hidroxioxetan-3-il)-2-piridinil]-6-metiltiopirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (representada por **I-15-e**) se disolvió en 30 ml de tolueno, se le añadieron 397 mg (1,7714 mmol) de ácido 3-cloroperoxibenzoico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, luego 354 mg (1,622 mmol) de 4-(4-(dimetilamino) ciclohexil)anilina (**I-1-f**) y se le añadieron 381 mg (2,9480 mmol) de DIPEA y la mezcla de reacción se concentró y purificó mediante cromatografía en capa fina (diclorometano/metanol/solución metanólica de amoníaco = 25/1/0,15) para obtener el compuesto **I-15-1** y compuesto **I-15-2**. Compuesto **I-15-1**: Tiempo de retención de HPLC (RT) = 7,02 min (condiciones de HPLC: elución en gradiente, 5% de fase móvil B → 95% de fase móvil B), el rendimiento del compuesto fue del 10% (80 mg) como un sólido blanco; ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,84 (s, 1 H), 8,04 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,21 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 5,78 (ddt, *J* = 16,3, 10,3, 6,1 Hz, 1 H), 5,12 - 5,05 (m, 3 H), 4,98 (dd, *J* = 17,1, 1,3 Hz, 1 H), 4,89 (d, *J* = 6,1 Hz, 2 H), 4,84 (s, 2 H), 3,68 (s, 2 H), 2,97 - 2,86 (m, 1 H), 2,66 (s, 6 H), 2,60 - 2,50 (m, 1 H), 2,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 2,04 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 1,66 - 1,54 (m, 4 H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 542,4. Compuesto **I-15-2**: Tiempo de retención de HPLC (RT) = 7,16 min (condiciones de HPLC: elución en gradiente, 5% de fase móvil B → 95% de fase móvil B), el rendimiento del compuesto fue del 20% (160 mg) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,83 (s, 1 H), 8,04 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,67 - 7,62 (m, 1 H), 7,59 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,29 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 5,76 (ddt, *J* = 16,3, 10,2, 6,1 Hz, 1 H), 5,10 - 5,02 (m, 3 H), 4,96 (dd, *J* = 17,1, 1,3 Hz, 1 H), 4,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 4,82 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 2,73 (d, *J* = 4,2 Hz, 1 H), 2,29 (d, *J* = 21,9 Hz, 7 H), 2,04 - 1,90 (m, 4 H), 1,66 (dd, *J* = 15,6, 6,1 Hz, 4 H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 542,3.

[0758] Realización 19



[0759] Paso 1:

[0760] 4,4,5,5-tetrametil-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,8 g, 3 mmol) (representado por la fórmula **I-1-c**), 1-bromo-4-nitrobenzene (0,606 g, 3 mmol) (**I-4-a**), solución acuosa de carbonato de sodio 1 mol/L (6 mL) y Pd (PPh₃)₂Cl₂ (106 mg, 0,15 mmol) se añadieron a 30 ml de 1,4-dioxano y el matraz de reacción se ventiló tres veces con un globo de nitrógeno y la mezcla se agitó

a 95°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y concentró, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL), la fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener un producto bruto, que se purificó por columna (acetato de etilo: éter de petróleo = 0-30%) para obtener 0,73 g de 8-(4-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno (**I-19-a**) como un sólido marrón, el rendimiento fue del 90%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 - 8,14 (m, 2 H), 7,60 - 7,50 (m, 2 H), 6,21 (td, J = 4,0, 2,0 Hz, 1 H), 4,06 (s, 4 H), 2,71 (ddd, J = 6,5, 4,2, 1,7 Hz, 2 H), 2,59 - 2,49 (m, 2 H), 1,97 (t, J = 6,5 Hz, 2 H). LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 262,3.

[0761] Paso 2:

[0762] 8-(4-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno (**I-19-a**) y paladio sobre carbono al 10% (100 mg) a 50 ml de diclorometano, el matraz de reacción se ventiló tres veces con un globo de hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó hasta sequedad para obtener 560 mg de 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il) anilina (**I-19-b**) como un sólido marrón, que se utilizó directamente en el siguiente paso, el rendimiento fue del 96%. LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 234,3.

[0763] Paso 3:

[0764] Se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (55 mg, 0,246 mmol) a una solución de 2-alil-1-(6-(2-hidroxiopropan-2-il) piridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*D*] pirimidin-3-ona (72 mg, 0,2 mmol) (**I-1-h**) en 15 mL de tolueno, y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción anterior se concentró, y luego se concentró 4-(1,4-dioxaspiro [4.5] decan-8-il) anilina (**I-19-b**), se le añadieron 0,15 ml de ácido trifluoroacético y 3 ml de dimetilsulfóxido y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. Se añadieron 10 ml de solución acuosa saturada de carbonato de sodio y 25 ml de agua a la mezcla de reacción anterior y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano (3 x 20 ml); luego se combinó la fase orgánica, se lavó con 10 mL de agua y 10 mL de solución saturada de cloruro de sodio, respectivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener un producto bruto; el producto bruto se separó mediante una placa de cromatografía de capa fina {metanol amoniacal 7M: (diclorometano: acetato de etilo = 5: 1) = 1:12} para obtener 60 mg de 6-((4-(1,4-dioxaspiro [4.5] decan-8-il) fenil) amino)-2-alil-1-(6-(2-hidroxiopropan-2-il) piridin-2-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*D*] pirimidin-3-ona (representada por **I-19-c**) como un sólido blanco, el rendimiento fue del 54%. LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 543,3.

[0765] Paso 4:

[0766] 6-((4-(1,4-dioxaspiro [4.5] decan-8-il) fenil) amino)-2-alil-1-(6-(2-hidroxiopropan-2-il) piridin-2-il)-1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*D*] pirimidin-3-ona (representada por **I-19-c**) a una solución mixta que consta de 3 ml de tetrahidrofurano y 3 ml de ácido clorhídrico 2 mol/L, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a aproximadamente 10 con bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml) y el producto bruto se concentró después de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. El producto bruto obtenido se separó mediante una placa de cromatografía en capa fina con metanol: (diclorometano: acetato de etilo = 9: 3)

= 1:12 para obtener 50 mg de 2-alil-1-(6-(2-hidroxiopropan-2-ilo))piridin-2-il)-6-((4-(4-oxociclohexil)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (**I-19-d**) como un sólido blanco, el rendimiento fue del 90%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 499,3$.

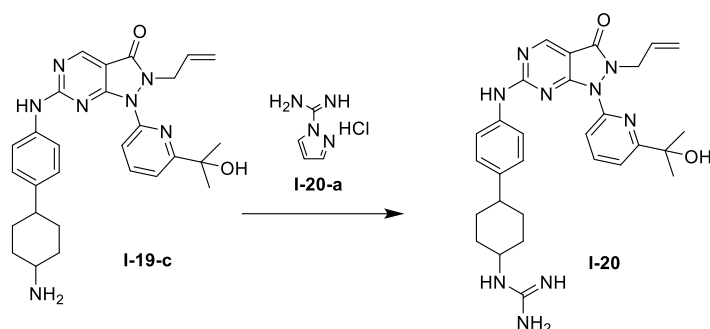
[0767] Paso 5:

[0768] 2-alil-1-(6-(2-hidroxiopropan-2-il) piridin-2-il)-6-((4-(4-oxociclohexil)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (50 mg, 0,1 mmol) (**I-19-d**) y acetato de amonio (77 mg, 1 mmol) a 10 ml de metanol, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, luego se le añadió cianoborohidruro de sodio (30 mg, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de concentrar la mezcla de reacción, se le añadieron 20 ml de diclorometano y la mezcla se lavó con 10 ml de solución de carbonato de sodio 1 mol/L y 5 ml de agua secuencialmente. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el producto bruto obtenido se concentró y se usó directamente en el siguiente paso. 40 mg de sólido blanco (**I-19-e**), el rendimiento fue del 80%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 500,3$.

[0769] Paso 6:

[0770] 2-alil-6-((4-(4-aminociclohexil)fenil)amino)-1-(6-(2-hidroxiopropan-2-il) piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (35 mg, 0,07 mmol) (**I-19-e**) y se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,02 ml) a 10 ml de diclorometano, luego se añadió cloruro de metanosulfonilo (9 mg, 0,078 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y luego se preparó mediante fase líquida de alto rendimiento para obtener 9 mg de *N*-(4-(4-((2-alil-1-(6-(2-hidroxiopropan-2-il) piridin-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)amino)fenil)ciclohexil)metanosulfonamida (**I-19**) como un sólido blanco, el rendimiento fue del 22%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (s, 1 H), 7,91 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,77 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,40 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 5,78 - 5,66 (m, 1 H), 5,07 (dd, $J = 10,2, 1,0$ Hz, 1 H), 4,96 (dd, $J = 17,1, 1,2$ Hz, 1 H), 4,77 (d, $J = 6,2$ Hz, 2 H), 4,42 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 3,49 - 3,35 (m, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 2,57 - 2,46 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 8H), 1,56-1,65 (m, 2H), 1,41-1,50 (m, 2H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 578,3$.

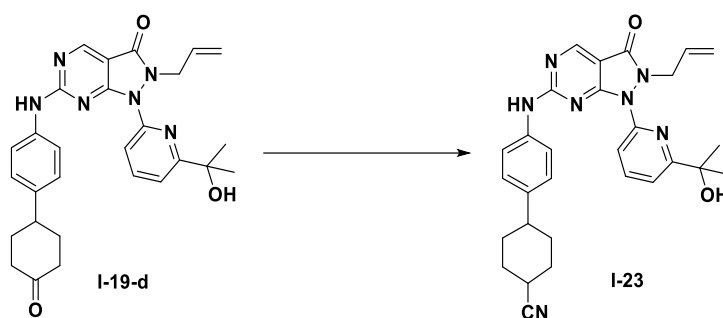
[0771] **Realización 20**



[0772] 2-alil-6-((4-(4-aminociclohexil)fenil)amino)-1-(6-(2-hidroxiopropan-2-il) piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-*D*]pirimidin-3-ona (120 mg, 0,24 mmol) (compuesto representado por **I-19-c**), 1H-clorhidrato de pirazol-carboximidamida (45 mg, 0,31 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,2 ml) a 5 ml de *N,N*-dimetilformamida, la mezcla se agitó a 65°C durante la noche. La mezcla de reacción se

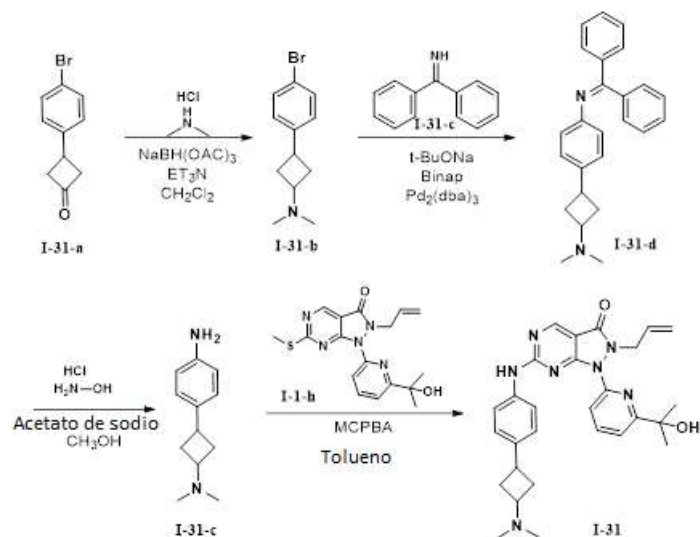
concentró y se separó mediante una placa de cromatografía de capa fina (metanol amoniacal 7 M: diclorometano = 1: 8) para obtener 30 mg de un sólido blanco (compuesto representado por **I-20**), el rendimiento fue del 23%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 542$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,84 (s, 1 H), 8,02 (m, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 7,72-7,58 (m, 3 H), 7,25 (m, 2 H), 5,73 (ddt, $J = 16,5, 10,3, 6,1$ Hz, 1 H), 5,05 (dd, $J = 10,2, 1,0$ Hz, 1 H), 4,95 (d, 1 H), 4,83 (d, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 3,54-3,42 (m, 1 H), 2,59 (m, 1 H), 2,14 (m, 1 H), 1,98 (m, 2 H), 1,83 (m, 1 H), 1,68 (m, 2 H), 1,60 (s, 6 H), 1,50 (m, 2H).

[0773] **Realización 23**



[0774] Potasio *tert*-butóxido (2 equiv., 0,2006 mmol) se disolvió en dimetilsulfóxido seco (1 ml, 100% en masa), y luego se añadió una solución de isocianuro de tosilmetilo (1,5 equiv., 0,1504 mmol) en dimetilsulfóxido seco (1 ml) a la misma a temperatura ambiente. Compuesto (**I-19-d**) (50 mg, 0,1003 mmol) se disolvió en metanol seco (0,5 ml), la solución se añadió a la mezcla de reacción anterior y luego la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml), la fase orgánica se lavó con solución salina (1 x 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , filtrado y concentrado para obtener un producto bruto. El producto bruto se refinó mediante una columna de gel de sílice de fase normal (condiciones de elución: sistema diclorometano/metanol, concentración de metanol de 0% a 10%, 12 volúmenes de columna) para obtener el compuesto (**I-23**): (15 mg, 0,02943 mmol), el rendimiento fue del 29,35%, sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,28 (s, 1 H), 8,88 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 8,09 - 7,97 (m, 1 H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,66 (dd, $J = 20,6, 8,5$ Hz, 3 H), 7,19 (dd, $J = 11,1, 8,7$ Hz, 2 H), 5,74 - 5,61 (m, 1 H), 5,00 (d, $J = 10,2$ Hz, 1 H), 4,82 (d, $J = 17,1$ Hz, 1 H), 4,69 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 3,23 (s, 1 H), 2,74 (t, $J = 12,1$ Hz, 1 H), 2,53 (s, 1 H), 2,12 (re, $J = 10,1$ Hz, 1 H), 1,98 (re, $J = 13,2$ Hz, 1 H), 1,82 (re, $J = 13,2$ Hz, 2 H), 1,77-1,57 (m, 3 H), 1,49 (d, $J = 18,2$ Hz, 6 H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 510,2$.

[0775] **Realización 31**



[0776] Paso 1:

[0777] 3-(4-bromofenil) ciclobutanona (**I-31-a**) (4,40 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml); Se añadieron trietilamina (8,9 mmol), clorhidrato de dimetilamina (8,9 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (8,9 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El valor de pH de la mezcla de reacción se ajustó a 9 con solución acuosa de carbonato de potasio, la mezcla se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para obtener 1,1 g del compuesto objetivo bruto 3-(4-bromofenil)-*N,N*-dimetilciclobutilamina (representada por **I-31-b**) como un aceite incoloro, el rendimiento fue del 97%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 255,4$.

[0778] Paso 2:

[0779] 3-(4-bromofenil)-*N,N*-dimetilciclobutilamina (**I-31-b**) (4,30 mmol) se disolvió en tolueno (20 ml); y difenilmetilamina (**I-31-c**) (4,8 mmol), sodio *tert*-butóxido (6,9 mmol), 1,1'-binaftil-2,2'-bis (difenilfosfina) (0,43 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,13 mmol) a la mezcla de reacción, luego la reacción se calentó a 90 ° C y se agitó durante 16 horas bajo la protección de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para obtener un producto bruto, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 100/0-95/5) para obtener 1,5 g del compuesto objetivo 3-(4-((difenilmetileno)amino) fenil)-*N,N*-dimetilciclobutanamina (**I-31-d**) como un aceite incoloro, el rendimiento fue del 98%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 355,3$.

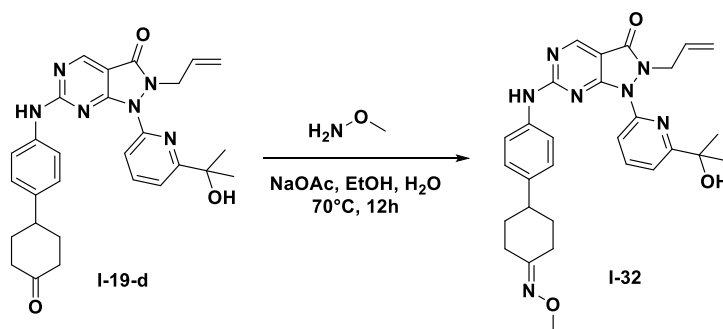
[0780] Paso 3:

[0781] 4-(3-dimetilamino) ciclobutil) anilina (**I-31-d**) (4,2 mmol) se disolvió en metanol (20 ml), se añadieron acetato de sodio (13,0 mmol) e hidrocloreuro de hidroxilamina (8,5 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para obtener un producto bruto y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 100/0-95/5) para obtener 0,75 g del compuesto objetivo 4-(3-dimetilamino)ciclobutil) anilina (**I-31-e**), el rendimiento fue del 93%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 191,3$.

[0782] Paso 4:

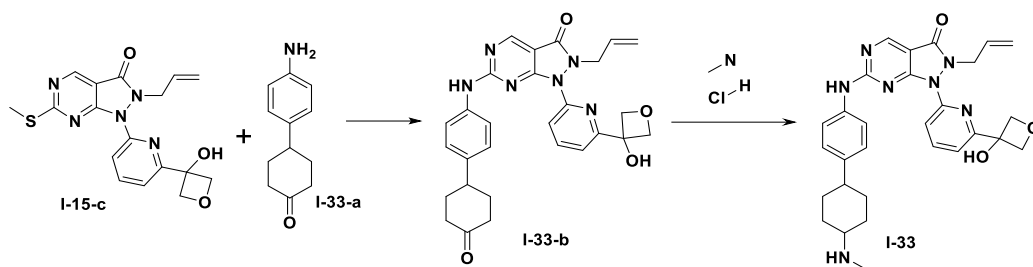
[0783] 2-alil-1-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo [3,4-D] pirimidin-3-ona (**I-1-h**) (0,65 mmol) se disolvió en tolueno (20 ml), se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente. 4-(3-dimetilamino) ciclobutil anilina (**I-31-e**) (0,67 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para obtener un producto bruto, el producto bruto se suspendió con acetato de etilo y diclorometano para obtener 92 mg del compuesto objetivo 2-alil-6-((4-(3-(dimetilamino)ciclobutil) fenil) amino)-1-(6-(2-hidroxiopropan-2-il) piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo [3,4-D] pirimidin-3-ona (**I-31**) como un sólido blanco, el rendimiento fue del 32,9%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,27 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,74 (dd, $J = 22,6, 8,3$ Hz, 3 H), 7,64 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 5,76-5,61 (m, 1 H), 5,34 (s, 1 H), 5,01 (dd, $J = 10,3, 1,2$ Hz, 1 H), 4,84 (re, $J = 17,1$ Hz, 1 H), 4,70 (re, $J = 5,7$ Hz, 2 H), 3,62 (s, 1 H), 3,12 (s, 1 H), 2,71-2,58 (m, 8 H), 2,38 (d, $J = 9,2$ Hz, 2 H), 1,47 (s, 6 H), 1,32-1,24 (m, 1 H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 500,3$.

[0784] **Realización 32**



[0785] Compuesto (**I-19-d**) (80 mg, 0,1604 mmol, 100% en masa) se disolvió en etanol (4 ml, 100% en masa), luego agua (2 ml, 100% en masa) e hidrocloreuro de hidroxilamina (3 equiv., 0,4813 mmol, 100% en masa) se añadieron a temperatura ambiente y la reacción se agitó a 70°C durante 12 horas. La reacción se inactivó con una solución acuosa de NaHCO_3 y se extrajo con acetato de etilo (2x20 mL), la fase orgánica se lavó con solución salina (1 x 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , filtrado y concentrado para obtener un producto bruto. El producto bruto se lavó con 2 mL de metanol y se filtró para obtener el compuesto (**I-32**) (60 mg, 0,1137 mmol), el rendimiento fue 70,88%, sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,26 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,07 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,65 (dd, $J = 14,5, 7,9$ Hz, 2 H), 7,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 5,74 - 5,60 (m, 1 H), 5,35 (s, 1 H), 5,00 (d, $J = 10,3$ Hz, 1 H), 4,83 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 4,69 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,24 - 3,15 (m, 1H), 2,77 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,37 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 2,25 (td, $J = 13,4, 4,6$ Hz, 1H), 1,99 - 1,84 (m, 3H), 1,67 - 1,50 (m, 2H), 1,49 (d, $J = 14,0$ Hz, 6H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 528$.

[0786] **Realización 33**



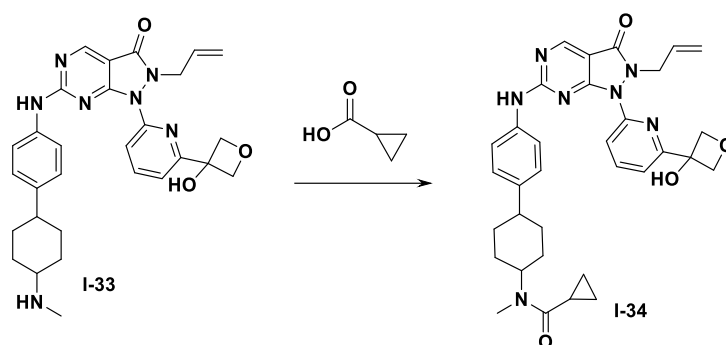
[0787] Paso 1:

[0788] Compuesto (**I-15-c**) (400 mg, 1,077 mmol) se disolvió en tolueno (20 ml), luego se le añadió *m*-CPBA (1,2 equiv., 1,292 mmol, 77% en masa) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Compuesto (**I-33-a**) (1,2 equiv., 1,292 mmol) y DIPEA (2 equiv., 2,154 mmol) se añadieron secuencialmente a la mezcla de reacción anterior y la reacción continuó con agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml), la fase orgánica se lavó con solución salina (1 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado para obtener un producto bruto. El producto bruto se refinó mediante una columna de gel de sílice de fase normal (condiciones de elución: sistema acetato de etilo/diclorometano, concentración de acetato de etilo de 0% a 10%, 24 volúmenes de columna) para obtener el compuesto (**I-33-b**): (120 mg, 0,2341 mmol), el rendimiento fue del 21,74%, sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,91 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,11 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 5,72 (ddd, J = 23,0, 10,3, 5,9 Hz, 1 H), 5,02 (dd, J = 10,3, 1,3 Hz, 1 H), 4,95 - 4,89 (m, 2 H), 4,87 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 4,75 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 4,70 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,67 - 2,53 (m, 2H), 2,30 (t, J = 15,0 Hz, 2H), 2,08 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 1,96 - 1,81 (m, 2 H).

[0789] Paso 2:

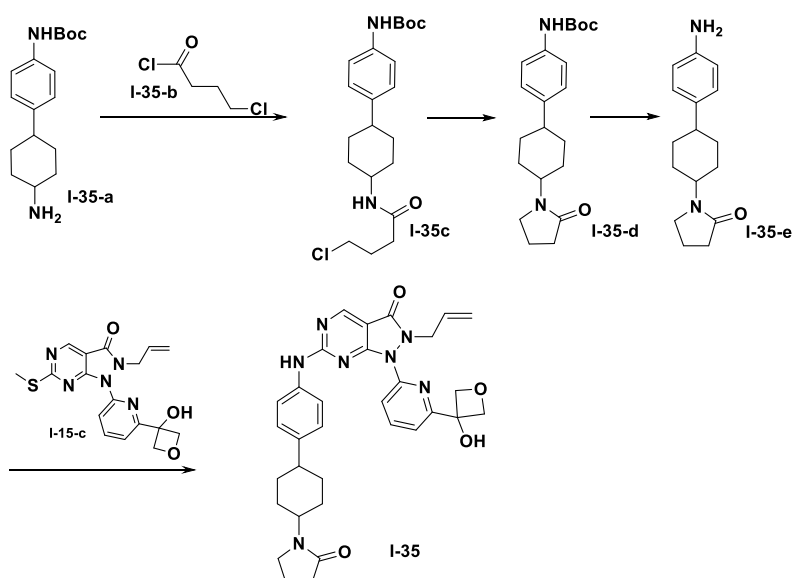
[0790] Compuesto (**I-33-b**) (100 mg, 0,1951 mmol) se disolvió en metanol (3 ml); y se añadió DIPEA (5 equiv., 0,9754 mmol) y la reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Entonces, Na(OAc)₃BH se añadió (3 equiv., 0,5853 mmol) y se continuó la reacción con agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se inactivó con una solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con solución salina (1 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado para obtener un producto bruto. El producto bruto se refinó mediante una columna de gel de sílice de fase normal (condiciones de elución: sistema diclorometano/metanol (metanol amoniacal al 1%), concentración de metanol del 0% al 10%, 12 volúmenes de columna) para obtener el compuesto (**I-33**): (80 mg, 0,15 mmol), el rendimiento fue 77,3%, sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,86 (s, 0 H), 8,11-8,01 (m, 1 H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 5,83-5,74 (m, 1 H), 5,09 (dd, J = 7,9, 4,4 Hz, 3 H), 4,98 (dd, J = 17,1, 1,3 Hz, 2 H), 4,85 (d, J = 6,7 Hz, 2 H), 2,87 (s, 1 H), 2,64 (s, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 1,97 - 1,67 (m, 8 H LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 529,2.

[0791] **Realización 34**



[0792] Compuesto (**I-33**) (40 mg, 0,07582 mmol), ácido ciclopropilacético (1.1 eq., 73 mg) se disolvieron en diclorometano (2 mL), luego se agregaron DIPEA (2 equiv., 0,1516 mmol) y HATU (1 equiv., 0,07582 mmol) secuencialmente, y la reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml), la fase orgánica se lavó con solución salina (1 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado para obtener un producto bruto. El producto bruto se refinó mediante una columna de gel de sílice de fase normal (condiciones de elución: sistema diclorometano/metanol, concentración de metanol de 0% a 10%, 12 volúmenes de columna) para obtener el compuesto (**I-34**): (10 mg, 0,01679 mmol), el rendimiento fue del 22,14%, sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,87 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 8,06 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J = 7,8, 5,4 Hz, 2 H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,24 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,84 - 5,72 (m, 1H), 5,09 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 5,07 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,02 - 4,94 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,84 (d, J = 6,7 Hz, 2 H), 3,15 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 3,08 (s, 1 H), 2,95 (s, 1 H), 2,71 (s, 1 H), 2,43 (s, 1 H), 1,93-2,03 (m, 3 H), 1,76 (s, 2 H), 1,51 (s, 1 H), 1,31 (d, J = 4,3 Hz, 3 H), 0,89 (dd, J = 20,1, 9,0 Hz, 4 H). LC-MS: m/z: (M H)⁺ = 596,2.

[0793] Realización 35



[0794] Paso 1:

[0795] Compuesto (**I-35-a**) (100 mg, 0,3444 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y TEA (5 equiv., 1,722 mmol) y el compuesto (**I-35-b**) (2 equiv., 0,6887 mmol) y la reacción se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml),

la fase orgánica se lavó con solución salina (1 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado para obtener un producto bruto. El producto bruto se refinó mediante una columna de gel de sílice de fase normal (condiciones de elución: sistema de éter de petróleo/acetato de etilo, concentración de acetato de etilo del 10% al 60%, 12 volúmenes de columna) para obtener el compuesto (**I-35-c**): (100 mg, 0,2532 mmol), el rendimiento fue del 73,54%, sólido blanco. LC-MS: m/z: (M+H-tBu)= 339,1.

[0796] Paso 2:

[0797] Compuesto (**I-35-c**) (200 mg, 0,5065 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), luego se añadió hidruro sódico (2 equiv., 1,013 mmol, 60% en masa) y la reacción se agitó durante 2 horas a 50°C. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml), la fase orgánica se lavó con solución salina (1 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado para obtener el compuesto (**I-35-d**): (180 mg, 0,502 mmol), el rendimiento fue 99,14%, sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,31 (dt, J = 11,6, 8,5 Hz, 3 H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,07-3,92 (m, 1 H), 3,47 (dt, J = 29,5, 7,2 Hz, 2 H), 2,39 (dt, J = 16,3, 8,1 Hz, 2 H), 2,22 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 2,03 (s, 4 H), 1,84 -1,57 (m, 6 H), 1,53 (d, J = 2,8 Hz, 9 H). LC-MS: m/z: (M+H)⁺= 359,1.

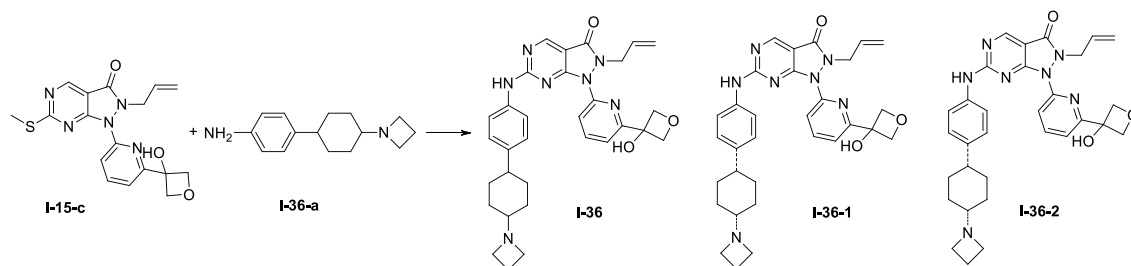
[0798] Paso 3:

[0799] Compuesto (**I-35-d**) (180 mg, 0,669 mmol) se disolvió en diclorometano (4 ml), luego se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de que se concentrara la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml); la fase orgánica se lavó con solución salina (1 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado para obtener el compuesto (**I-35-e**): (120 mg, 0,464 mmol), el rendimiento fue 100%, sólido amarillo. LC-MS: m/z: (M+H)⁺= 259,1.

[0800] Paso 4:

[0801] Compuesto (**I-15-c**) (100 mg, 0,2693 mmol) se disolvió en tolueno (2 ml), luego se le añadió *m*-CPBA (1,2 equiv., 0,3231 mmol, 77% en masa) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Compuesto (**I-35-e**) (1,2 equiv., 0,3231 mmol) y DIPEA (2 equiv., 0,5385 mmol) se añadieron secuencialmente a la mezcla de reacción anterior a temperatura ambiente y la reacción continuó con agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml), la fase orgánica se lavó con solución salina (1 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado para obtener un producto bruto. El producto bruto se refinó mediante una columna de gel de sílice de fase normal (condiciones de elución: sistema diclorometano/tetrahidrofurano, concentración de tetrahidrofurano de 0% a 30%, 12 volúmenes de columna) para obtener el compuesto (**I-35**): (40 mg, 0,06876 mmol), el rendimiento fue del 25,54%, sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,87-8,79 (m, 1H), 8,14-8,07 (m, 1H), 8,04-7,96 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 1H), 7,61-7,50 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,01 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 5,72 (ddd, J = 16,6, 11,1, 8,6 Hz, 1H), 5,17 - 5,09 (m, 2H), 5,04 - 4,98 (m, 1H), 4,98 - 4,92 (m, 1H), 4,87 - 4,77 (m, 2H), 4,73 - 4,64 (m, 2H), 4,20 - 4,06 (m, 1H), 3,47 - 3,38 (m, 1H), 3,38 - 3,29 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,49-2,35 (m, 2H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,07-1,86 (m, 4H), 1,75-1,60 (m, 3H). LC-MS: m/z: (M+H)⁺= 582,2.

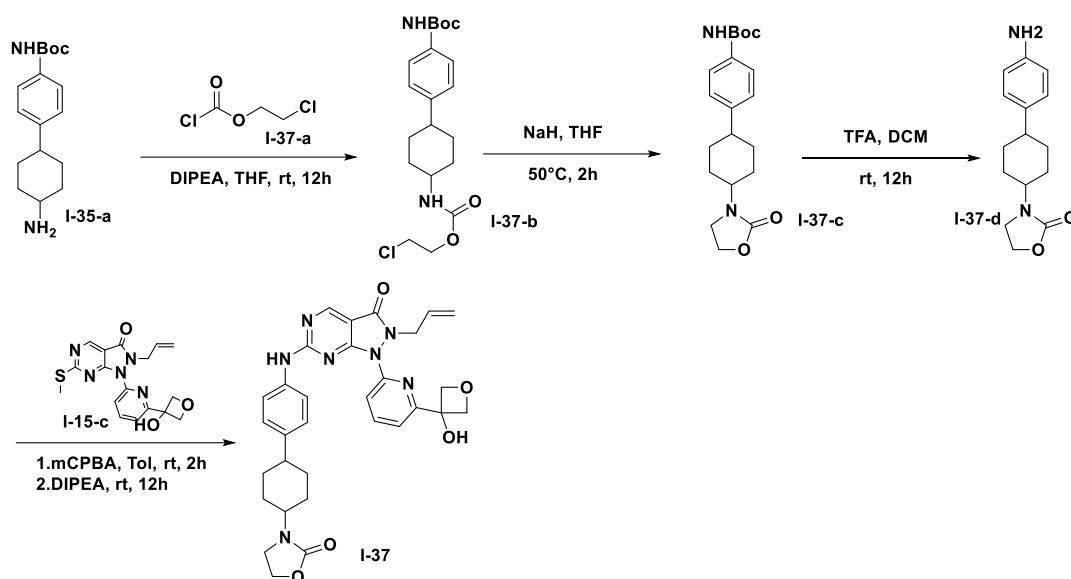
[0802] **Realización 36**



[0803] **2-Alil-1-(6-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]**

pirimidin-3-ona (representada por la fórmula **I-15-c**) (200 mg, 0,538 mmol) se disolvió en 5 ml de tolueno y se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (140 mg, 0,69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida. El sólido obtenido se disolvió en 5 mL de DMSO y ácido trifluoroacético (20 mg, 0,2 mmol) y 4-(4-(azetidin-1-il) ciclohexil) anilina (representada por la fórmula **I-36-a**) (140 mg, 0,64 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 16 horas. La reacción se interrumpió con agua y luego se extrajo con diclorometano (30 ml x 3), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (metanol/diclorometano/acetato de etilo = 0,5: 10:4 a 1:10:4) para obtener un sólido amarillo (**I-36-2**) (22 mg, 7,4%) y un sólido amarillo (**I-36-1**) (64 mg, 21,4%). Compuesto **I-36-1**: Tiempo de retención de HPLC (RT) = 7,14 min (condiciones de HPLC: la fase móvil A era agua (que contenía HCOOH al 0,1%), la fase móvil B era acetonitrilo; elución en gradiente: 5% fase móvil B → 95% fase móvil B), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ8,88 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 15,0, 7,8 Hz, 1 H), 7,99-7,83 (m, 2 H), 7,54 (t, J = 9,5 Hz, 2 H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 5,74 (dq, J = 10,5, 5,9 Hz, 1 H), 5,12 (t, J = 8,8 Hz, 3 H), 4,99 (d, J = 17,1 Hz, 1 H), 4,80 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 4,67 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,39-3,24 (m, 4 H), 2,60-2,34 (m, 3 H), 2,14 (dt, J = 14,0, 6,8 Hz, 3 H), 1,96 (d, J = 10,8 Hz, 4 H), 1,55-1,37 (m, 2 H), 1,27-1,12 (m, 2 H); LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 554,1. Compuesto **I-36-2**: Tiempo de retención de HPLC (RT) = 7,15 min (condiciones de HPLC: la fase móvil A era agua (que contenía HCOOH al 0,1%), la fase móvil B era acetonitrilo; elución en gradiente: 5% fase móvil B → 95% fase móvil B), ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ8,86 (s, 1 H), 8,02 (dt, J = 24,0, 7,9 Hz, 3 H), 7,64 (dd, J = 27,1, 8,1 Hz, 3 H), 7,27 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,01-6,91 (m, 3 H), 6,72-6,64 (m, 3 H), 5,79 (ddd, J = 16,3, 11,2, 6,1 Hz, 1 H), 5,10-5,05 (m, 2 H), 4,85 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,57 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,48-2,28 (m, 3H), 2,23-2,06 (m, 3H), 1,98-1,71 (m, 6H), 1,58 (dd, J = 23,2, 12,9 Hz, 3 H), 1,44 (ddd, J = 16,1, 13,2, 3,5 Hz, 2 H), 1,19-1,00 (m, 2 H); LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 554,1.

[0804] **Realización 37**



[0805] Paso 1:

[0806] Compuesto (**I-35-a**) (150 mg, 0,5165 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (6 ml) y DIPEA (5 equiv., 2,583 mmol) y el compuesto (**I-35-a**) (3 equiv., 1,550 mmol) y la reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml), la fase orgánica se lavó con solución salina (1 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado para obtener un producto bruto. El producto bruto se refinó mediante una columna de gel de sílice de fase normal (condiciones de elución: sistema de éter de petróleo/acetato de etilo, concentración de acetato de etilo de 0% a 40%, 12 volúmenes de columna) para obtener el compuesto (**I-37-b**): (120 mg, 0,3023 mmol), el rendimiento fue del 58,53%, sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,38-7,27 (m, 2 H), 7,24 -7,18 (m, 1 H), 7,18-7,09 (m, 1 H), 4,38-4,23 (m, 2 H), 3,83-3,67 (m, 2H), 2,63 (td, J = 14,1, 6,0 Hz, 1H), 2,52-2,37 (m, 1H), 2,31 (s, 1H), 2,25-2,13 (m, 1H), 2,00 - 1,84 (m, 3H), 1,82 - 1,63 (m, 3 H), 1,53 (s, 9 H).

[0807] Paso 2:

[0808] Compuesto (**I-37-b**) (120 mg, 0,30 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), luego se añadió hidruro de sodio (2 equiv., 0,607 mmol, 60% en masa) y la reacción se agitó durante 2 horas a 50°C. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml), la fase orgánica se lavó con solución salina (1 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado para obtener el compuesto (**I-37-c**): (80 mg, 0,22 mmol), el rendimiento fue del 73,4%, sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,31 (dt, J = 18,7, 8,6 Hz, 3 H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,42-4,26 (m, 2 H), 3,66 (ddd, J = 16,1, 12,2, 5,9 Hz, 2 H), 2,50 (s, 1 H), 2,15 (dd, J = 17,3, 6,4 Hz, 2 H), 1,99-1,79 (m, 4 H), 1,77 -1,61 (m, 3 H), 1,53 (d, J = 1,7 Hz, 9 H). LC-MS: m/z: (M+H)⁺= 305,1.

[0809] Paso 3:

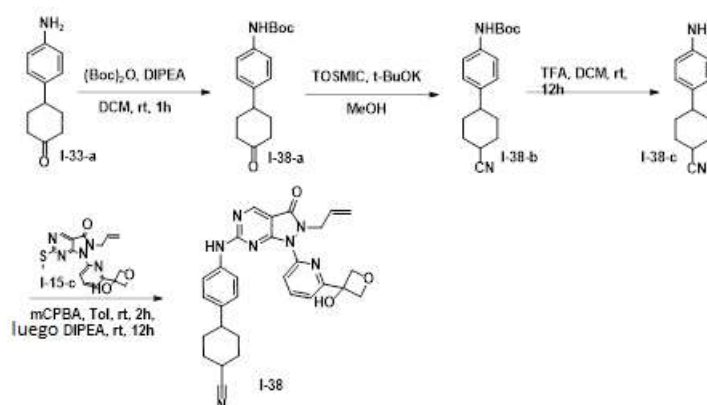
[0810] Compuesto (**I-37-c**) (80 mg, 0,22 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml), luego se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y luego se le añadió NaHCO₃ acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con solución salina (1 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄,

filtrado y concentrado para obtener un producto bruto. El producto bruto se refinó mediante una columna de gel de sílice de fase normal (condiciones de elución: sistema de éter de petróleo/acetato de etilo, concentración de acetato de etilo de 0% a 50%, 12 volúmenes de columna) para obtener el compuesto (**I-37-d**): (60 mg, 0,2305 mmol), el rendimiento fue 100%, sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,78-6,66 (m, 2 H), 4,40-4,29 (m, 2 H), 3,70-3,57 (m, 4 H), 2,10 (d, J = 17,5 Hz, 1 H), 1,97 -1,81 (m, 4 H), 1,72-1,57 (m, 3 H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 261,1$.

[0811] Paso 4:

[0812] Compuesto (**I-15-c**) (60 mg, 0,1616 mmol) se disolvió en tolueno (2 ml), luego se le añadió *m*-CPBA (1,2 equiv., 0,1939 mmol, 77% en masa) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Compuesto (**I-37-d**) (1,4 equiv., 0,2262 mmol) y DIPEA (2 equiv., 0,3231 mmol) se añadieron secuencialmente a la mezcla de reacción anterior a temperatura ambiente y la reacción continuó con agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml), la fase orgánica se lavó con solución salina (1 x 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , filtrado y concentrado para obtener un producto bruto. El producto bruto se refinó mediante una columna de gel de sílice de fase normal (condiciones de elución: sistema diclorometano/tetrahidrofurano, concentración de tetrahidrofurano de 0% a 50%, 12 volúmenes de columna) para obtener el compuesto (**I-37**): (15 mg, 0,02570 mmol), el rendimiento fue 15,91%, sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,77 (s, 1H), 8,16-8,07 (m, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,83-7,75 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 12,6, 6,1 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,72 (dd, J = 17,0, 10,3 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 9,1, 6,1 Hz, 2 H), 4,96 (d, J = 17,0 Hz, 2 H), 4,81 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,69 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,41 - 4,28 (m, 2 H), 3,86 (s, 1 H), 3,77 (t, J = 6,6 Hz, 1 H), 3,63-3,50 (m, 2 H), 2,98 (m, 1 H), 2,15 (m, 1 H), 1,97 (dd, J = 18,9, 9,6 Hz, 2 H), 1,78 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 1,65 (d, J = 8,7 Hz, 2 H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 584,1$.

[0813] **Realización 38**



[0814] Paso 1:

[0815] Compuesto (**I-33-a**) (150 mg, 0,79260 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml) y luego se le añadieron $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1,2 equiv., 0,95112 mmol) y DIPEA (2 equiv., 1,5852 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con

diclorometano (2 x 20 ml), la fase orgánica se lavó con solución salina (1 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado para obtener el compuesto (**I-38-a**): (250 mg, 0,8639 mmol), el rendimiento fue 100,0%, sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,25 (s, 1 H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 2,98 (ddd, J = 12,0, 8,7, 3,3 Hz, 1 H), 2,65 - 2,52 (m, 2 H), 2,25 (dd, J = 12,5, 2,0 Hz, 2 H), 2,11 - 1,97 (m, 2 H), 1,83 (ddd, J = 25,9, 13,2, 4,0 Hz, 2 H), 1,47 (s, 9 H).

[0816] Paso 2:

[0817] Potasio *tert*-butóxido (3 equiv., 1,866 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano seco (1 ml), y luego se le añadió una solución de isocianuro de tosilmetilo (1,5 equiv., 0,933 mmol) en tetrahidrofurano seco (1 ml) a temperatura ambiente. Compuesto (**I-38-a**) (180 mg, 0,6220 mmol) se disolvió en metanol seco (0,5 ml), la solución se añadió a la mezcla de reacción anterior y luego la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml), la fase orgánica se lavó con solución salina (1 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado para obtener un producto bruto. El producto bruto se refinó mediante una columna de gel de sílice de fase normal (condiciones de elución: sistema diclorometano/metanol, concentración de metanol de 0% a 10%, 12 volúmenes de columna) para obtener el compuesto (**I-38-b**): (60 mg, 0,1997 mmol), el rendimiento fue 32,11%, sólido amarillo. LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 244,7.

[0818] Paso 3:

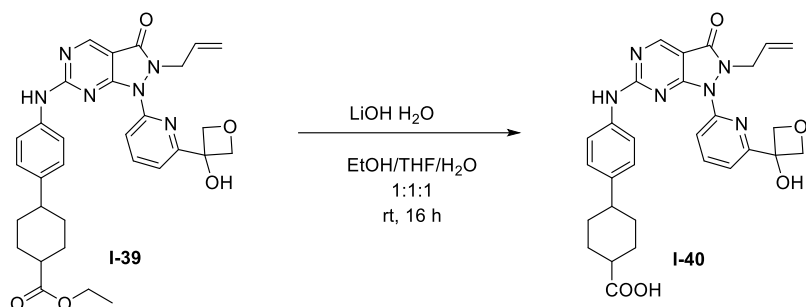
[0819] Compuesto (**I-38-b**) (50 mg, 0,16 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml), luego se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de que se concentrara la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa. NaHCO₃ se le añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml); la fase orgánica se lavó con solución salina (1 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado para obtener el compuesto (**I-38-c**): (50 mg, 0,159 mmol), el rendimiento fue del 96%, sólido amarillo. LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 201,1.

[0820] Paso 4:

[0821] Compuesto (**I-15-c**) (50 mg, 0,1346 mmol) se disolvió en tolueno (2 ml), luego se le añadió *m*-CPBA (1,2 equiv., 0,1616 mmol, 77% en masa) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Compuesto (**I-38-c**) (50 mg, 0,1346 mmol) y DIPEA (2 equiv., 0,2693 mmol) a la mezcla de reacción anterior a temperatura ambiente secuencialmente, y la reacción continuó con agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml), la fase orgánica se lavó con solución salina (1 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado para obtener un producto bruto. El producto bruto se refinó mediante una columna de gel de sílice de fase normal (condiciones de elución: sistema diclorometano/tetrahidrofurano, concentración de tetrahidrofurano de 0% a 30%, 12 volúmenes de columna) para obtener el compuesto (**I-38**): (10 mg, 0,01910 mmol), el rendimiento fue 14,19%, sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 17,9, 7,6 Hz, 1H), 7,81- 7,72 (m, 1H), 7,63-7,49 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,14 - 5,07 (m, 1H), 4,95 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,83 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,71 (s, 2H), 2,54 (dd, J = 24,9, 12,6 Hz, 2H), 2,30 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 13,5

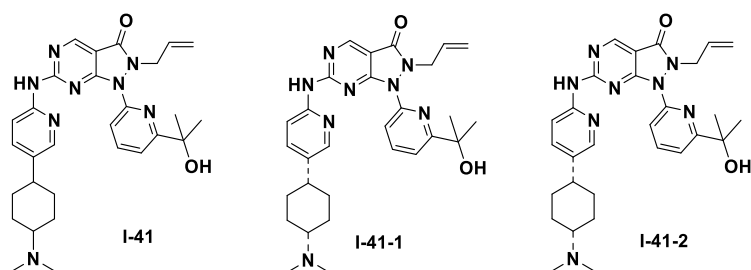
Hz, 1H), 2,02 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,78 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 1,49 (dd, J = 26,4, 11,2 Hz, 2 H). LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 524,1.

[0822] **Realización 40**



[0823] Compuesto (**I-39**) (70 mg, 0,12 mmol) se disolvió en una mezcla de etanol (2 ml), tetrahidrofurano (2 ml) y agua (2 ml), luego se añadió hidróxido de litio monohidrato (15 mg, 0,36 mmol) y la reacción la mezcla se concentró después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas; la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en capa fina (diclorometano: amoníaco metanol (7 M): acetato de etilo = 7: 1: 1) para obtener un sólido blanco (**I-40**) (40 mg, 60%). ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,84 (s, 1 H), 8,05 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J = 7,6, 0,9 Hz, 1 H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 5,84 - 5,74 (m, 1H), 5,10 - 5,07 (m, 2H), 5,06 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 4,98 (dq, J = 17,0, 1,4 Hz, 1 H), 4,89 (dt, J = 6,1, 1,4 Hz, 2 H), 2,71 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 2,59 (s, 1 H), 2,24 (dd, J = 16,4, 7,8 Hz, 2 H), 2,04 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 1,73 (td, J = 10,9, 6,8 Hz, 6 H). LC-MS: m/z: [M+1]⁺ = 543,0.

[0824] **Realización 41**

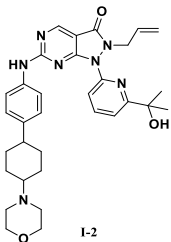
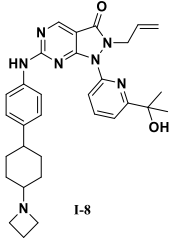
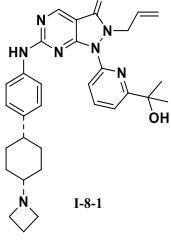


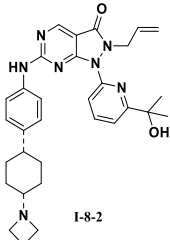
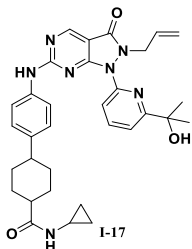
[0825] Compuesto (**I-41-1**) y compuesto (**I-41-2**) se puede sintetizar mediante el mismo método que en la realización 1 usando 5-bromo-2-nitropiridina como materia prima. Compuesto **1-41-1**: Tiempo de retención de HPLC (RT) = 6,17 min (condiciones de HPLC: la fase móvil A era agua (que contenía HCOOH al 0,1%), la fase móvil B era acetonitrilo; elución en gradiente: 5% fase móvil B → 95% fase móvil B), ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,00 (s, 1 H), 8,30 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,96 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,73 (dd, J = 8,1, 0,8 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 7,7, 0,8 Hz, 1 H), 5,77 - 5,66 (m, 1H), 5,12 - 5,05 (m, 1H), 4,97 (dq, J = 17,0, 1,4 Hz, 1H), 4,76 (dt, J = 6,3, 1,3 Hz, 2H), 2,70 (s, 1H), 2,56 (s, 6 H), 2,23 (q, J = 9,5 Hz, 4 H), 2,11 - 2,01 (m, 4 H), 1,58 (t, J = 10,3 Hz, 6 H). LC-MS: m/z: [M+1]⁺ = 529,1. Compuesto **1-41-2**: Tiempo de retención de HPLC (RT) = 6,28 min (condiciones de HPLC: la fase móvil A era agua (que contenía HCOOH al 0,1%), la fase móvil B era acetonitrilo; elución en gradiente: 5% fase móvil B → 95% fase móvil B), ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,99 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,32 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 8,26 (d, J =

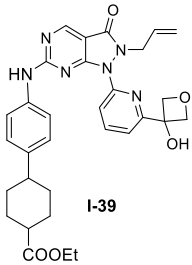
2,4 Hz, 1 H), 8,10 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,78 (dd, $J = 8,1, 0,8$ Hz, 1 H), 7,47 - 7,41 (m, 1 H), 5,79 - 5,71 (m, 1 H), 5,08 (dq, $J = 10,1, 1,2$ Hz, 1H), 4,97 (dq, $J = 17,0, 1,3$ Hz, 1H), 4,77 (dt, $J = 6,2, 1,4$ Hz, 2H), 3,99 (s, 1H), 2,75 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 2,52 (s, 6 H), 2,32 - 2,18 (m, 1 H), 2,09 (d, $J = 14,4$ Hz, 4 H), 1,31 (d, $J = 22,8$ Hz, 4 H). LC-MS: m/z : $[M+1]^+ = 529,1$.

[0826] Con referencia a las realizaciones anteriores, se prepararon los compuestos que se muestran en la Tabla 1, y sus características estructurales fueron las siguientes:

[0827] Tabla 1 Lista de compuestos

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización	Método
I-2		^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,85 (s, 1 H), 8,00 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,68 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,62 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 5,78 - 5,68 (m, 1 H), 5,06 (d, $J = 10,3$ Hz, 1 H), 4,95 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,82 - 3,76 (m, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,49 (s, 1H), 2,08 (d, $J = 10,9$ Hz, 3 H), 1,94 (d, $J = 15,0$ Hz, 3 H), 1,72 (s, 4 H), 1,59 (d, $J = 7,0$ Hz, 6 H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 570,3$.	I-1
I-8		^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,86 (s, 1 H), 7,93 - 7,85 (m, 1 H), 7,78 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,39 (dd, $J = 7,6, 0,7$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 5,71 (ddt, $J = 16,4, 10,2, 6,2$ Hz, 1 H), 5,05 (dd, $J = 10,2, 1,1$ Hz, 1 H), 4,94 (dd, $J = 17,1, 1,3$ Hz, 1 H), 4,77 (d, $J = 6,2$ Hz, 2 H), 4,11 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 3,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 4 H), 2,52 - 2,43 (m, 1 H), 2,14 - 2,00 (m, 3 H), 1,92 (d, $J = 11,2$ Hz, 4 H), 1,60 (s, 6 H), 1,45 (dt, $J = 14,9, 7,5$ Hz, 2 H), 1,23 - 1,08 (m, 2 H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 540,4$.	I-1 Consulte la realización 8 para obtener más detalles.
I-8-1		^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,86 (s, 1 H), 7,93 - 7,85 (m, 1 H), 7,78 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,39 (dd, $J = 7,6, 0,7$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 5,71 (ddt, $J = 16,4, 10,2, 6,2$ Hz, 1 H), 5,05 (dd, $J = 10,2, 1,1$ Hz, 1 H), 4,94 (dd, $J = 17,1, 1,3$ Hz, 1 H), 4,77 (d, $J = 6,2$ Hz, 2 H), 4,11 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 3,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 4 H), 2,52 - 2,43 (m, 1 H), 2,14 - 2,00 (m, 3 H), 1,92 (d, $J = 11,2$ Hz, 4 H), 1,60 (s, 6 H), 1,45 (dt, $J = 14,9, 7,5$ Hz, 2 H), 1,23 - 1,08 (m, 2 H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 540,4$.	I-1 Consulte la realización 8-1 para obtener más detalles.

		Después de la prueba, su tiempo de retención fue único: Tiempo de retención de HPLC (RT) = 10,78 min (condiciones de HPLC: la fase móvil A era agua (que contenía HCOOH al 0,1%), la fase móvil B era acetonitrilo; elución en gradiente: 5% fase móvil B → 50% fase móvil B). Por lo tanto, su resto ciclohexilo fue <i>cis</i> o <i>trans</i> . Esto se puede corroborar adicionalmente mediante la realización conjunta 8-2.	
I-8-2	 I-8-2	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,87 (s, 1 H), 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,29 - 7,25 (m, 2 H), 5,82-5,63 (m, 1 H), 5,12-4,91 (m, 2 H), 4,78 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,01 (s, 1 H), 3,17 (s, 4 H), 2,53 (s, 1 H), 2,33 (s, 1 H), 2,06 (d, J = 4,4 Hz, 2 H), 1,89 (d, J = 11,6 Hz, 2 H), 1,75 (d, J = 14,1 Hz, 2 H), 1,59 (d, J = 17,2 Hz, 8 H), 1,46 (t, J = 13,1 Hz, 2 H). LC-MS: 540,0 [M ⁺]. Tiempo de retención de HPLC (RT) = 10,997 min (condiciones de HPLC: la fase móvil A era agua (que contenía HCOOH al 0,1%), la fase móvil B era acetonitrilo; elución en gradiente: 5% fase móvil B → 50% fase móvil B).	Ver realización 8-2 o realización 8-3
I-17	 I-17	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,84 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,94 (dd, J = 14,8, 6,9 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 7,5, 4,1 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 15,8, 8,5 Hz, 2H), 5,71 (dd, J = 11,5, 5,4 Hz, 2H), 5,07 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 4,95 (d, J = 17,1 Hz, 1 H), 4,77 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 2,82 - 2,72 (m, 1 H), 2,60 (s, 1 H), 2,12 - 2,01 (m, 3 H), 1,92 (d, J = 12,5 Hz, 1 H), 1,81 - 1,67 (m, 3 H), 1,62 (s, 6 H), 1,54 - 1,43 (m, 1 H), 0,93 - 0,78 (m, 3 H), 0,52 (s, 2 H). LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 568,4.	I-7

I-39		¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,85 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1 H), 8,05 (td, <i>J</i> = 7,9, 4,8 Hz, 1 H), 7,96 - 7,86 (m, 1 H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 7,59 (ddd, <i>J</i> = 9,2, 4,6, 2,3 Hz, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 5,78 (ddt, <i>J</i> = 16,5, 10,1, 6,1 Hz, 1 H), 5,12 - 5,07 (m, 2 H), 5,06 (t, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1 H), 4,98 (dd, <i>J</i> = 17,0, 1,4 Hz, 1 H), 4,90 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 2 H), 4,25 - 4,19 (m, 1 H), 4,14 (dd, <i>J</i> = 14,1, 7,1 Hz, 1 H), 2,34 - 2,12 (m, 2H), 2,07 (dd, <i>J</i> = 17,0, 4,1 Hz, 1H), 1,99 - 1,82 (m, 1H), 1,74 - 1,65 (m, 2H), 1,65 - 1,53 (m, 2H), 1,31 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 3 H), 1,29 - 1,25 (m, 2 H). LC-MS: <i>m/z</i> : [M+1] ⁺ = 571,1.	I-4
------	---	--	-----

[0828] **Efecto Realización 1**

[0829] I. Efecto inhibitor del compuesto sobre la quinasa WEE1 *in vitro*

[0830] Método de prueba:

[0831] Los compuestos probados se seleccionaron en quinasa WEE1 con concentración de ATP de K_m por ELISA. Los compuestos se seleccionaron en la quinasa WEE1 para evaluar la actividad inhibitora de la quinasa de los compuestos probados. En el proceso de detección, la concentración inicial de los compuestos probados se seleccionó como 100 nM, y cada compuesto se seleccionó con 6 concentraciones de dilución en gradiente, la relación de dilución en gradiente fue 4 veces mayor y se detectaron dos pocillos replicados para cada concentración, MK1775 se utilizó como control estándar.

[0832] WEE1, adquirido de CarnaBiosciences, Inc., artículo n° 05-177; dimetilsulfóxido, adquirido de Sigma-Aldrich, artículo n° D8418; ATP, adquirido de Sigma-Aldrich, artículo n° A7699; Solución DTT, adquirida de Sigma-Aldrich, artículo n° 43816; sustrato de proteína tirosina quinasa (PTK) (poli-Glu-Tyr), adquirido de Sigma-Aldrich, artículo n° P4476; P-Tyr (PY99), adquirido en Santa Cruz, N.º de artículo sc-7020; Anticuerpo ligado a HRP anti-IgG de ratón, adquirido de Santa Cruz, artículo n° 7076S; Sistema de sustrato líquido TMB, adquirido de Sigma-Aldrich, número de artículo T0440; Microplaca Costar Stripwell sin tapa 1 × 8 fondo plano, alta unión certificada, comprada de Sigma-Aldrich, artículo n° 42592; Placa de compuesto de 96 pocillos, adquirida de Thermo Scientific, artículo n. ° 267245.

[0833] Pasos de prueba:

[0834] 1. Sustrato de revestimiento: 1) Se tomó un volumen apropiado de sustrato de solución de almacenamiento de sustrato de proteína tirosina quinasa (PTK) (poli-Glu-Tyr), se diluyó 10 veces con PBS y la concentración se diluyó de 250 mg/ml a 25 mg/ml. La mezcla se añadió a una placa de 96 pocillos de alta adsorción a 125 µL por pozo. La placa se colocó en una incubadora a 37 ° C para cubrirla durante la noche. 2) Después de 24 horas, se sacó la placa de 96 pocillos, se vertió el líquido de la placa de 96 pocillos, se limpió con tampón de lavado 3 veces y se invirtió la incubadora a 37 ° C y se secó durante 2 horas.

[0835] 2. Preparación y transferencia de compuestos: 1) dilución compuesta: Se tomaron 10 mM de la

solución de almacenamiento del compuesto de prueba, el compuesto en una placa de compuesto de 96 pocillos se diluyó con DMSO en múltiples pasos para obtener la concentración inicial de compuesto 100x como la primera concentración, y luego se usó DMSO para un gradiente de 4 veces dilución, para un total de 6 concentraciones; después de eso se añadió, 2 μ de la solución de dilución en gradiente a 48 μ L de tampón de reacción 1 $\times$ respectivamente para preparar compuesto 4 $\times$; 2) Se transfirieron compuestos 4 $\times$: 10 μ L de compuestos 4 $\times$ de la placa de compuesto de 96 pocillos configurada en el paso anterior se transfirieron a la placa de 96 pocillos de alta adsorción seca; Se agregaron 10 μ L de los siguientes líquidos a los pocillos de control sin compuesto y a los pocillos de control de ATP: Se añadió 2 μ L de DMSO a 48 μ L de tampón de reacción 1x.

[0836] 3. Paso de reacción enzimática: 1) Se prepararon la quinasa WEE1 y el ATP en solución de enzima 2x y solución de ATP 4x respectivamente con tampón de reacción 1x. En esta selección, la concentración final de quinasa WEE1 fue: 0,15 ng/ μ L y la concentración final de ATP fue: 12 μ M; 2) Se añadió 20 μ L de solución enzimática de 2 a la placa de 96 pocillos de alta adsorción; 3) Se agregaron 10 μ de solución 4 $\times$ ATP a la placa de 96 pocillos de alta adsorción y se agregaron 10 μ L 1 $\times$ de tampón de reacción al grupo de control de ATP; 4) la placa se colocó en una centrífuga HERAEUS Multifuge X1R a 2000 rpm durante 20 s y luego se colocó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 60 min.

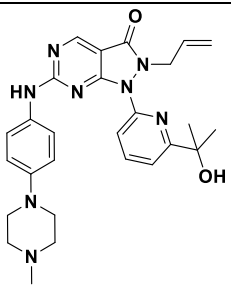
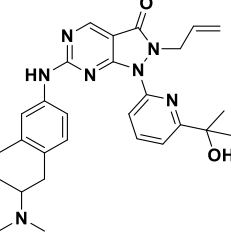
[0837] 4. Paso de terminación de la reacción: 1) se vertió la mezcla de reacción en la placa, Se añadió 200 μ L de tampón de lavado a cada pocillo y se lavó 5 veces; el anticuerpo primario P-Tyr (PY99) (relación de dilución 1: 2000), 100 μ L por pocillo, a temperatura ambiente durante 30 min. 2) Se vertió el anticuerpo primario en la placa, Se añadió 200 μ L a cada pocillo L de tampón de lavado y se lavó 5 veces; se añadió el segundo anticuerpo Anti-ratón IgG Anticuerpo ligado a HRP (relación de dilución 1: 2000), 100 μ L por pocillo, a temperatura ambiente durante 30 min. 3) Se vertió el anticuerpo secundario en la placa, se lavó 5 veces con tampón de lavado y se añadió TMB, 10 0 μ L por pocillo y coloreado durante 10-30 min, según la profundidad del color. La reacción se terminó con ácido sulfúrico 1 N antes de la lectura.

[0838] 5. Detección y procesamiento de datos: 1) La absorción de luz a 450 nm se leyó en ThermoScientific MultiScan GO y el fondo se leyó a 650 nm al mismo tiempo. 2) Se usó Graphpad Prism 5.0 para ajustar las curvas Log (inhibidor) vs. pendiente Respuesta-variable (cuatro parámetros) a los datos, y se calculó el IC₅₀ correspondiente (la mitad de la concentración inhibitoria máxima).

[0839] II. Los datos del resultado de la prueba.

[0840] La estructura de las muestras de control utilizadas en las pruebas se muestra en la Tabla 2.

[0841] Tabla 2 Estructura de la muestra de control

Número de muestra de control	Estructura química
Control 1 (AZD1775/MK1775)	
Control 2 (Compuesto de patente WO 2019/096322 A1)	

[0842] Los resultados de la prueba se detallaron en la Tabla 3.

[0843] Tabla 3 Resultados de las pruebas de actividad inhibidora de la enzima WEE1 y actividad inhibidora celular

Número compuesto	WEE1 IC ₅₀ , nM	Número compuesto	WEE1 IC ₅₀ , nM
Control 1	2,57	Control 2	1,98
I-1-1	1,90	I-1-2	2,08
I-2	2,57	I-3-1	0,35
I-3-2	0,66	I-5	7,15
I-6	6,76	I-7	6,53
I-8	1,52	I-8-1	1,52
I-8-2	3,52	I-15-1	1,52
I-15-2	1,68	I-17	4,05
I-19	3,89	I-20	3,45
I-23	0,71	I-31	2,05
I-32	7,39	I-33	4,22

I-34	3,30	I-36-2	2,92
I-37	1,99	I-38	1,68
I-39	2,08	I-40	4,58
I-41-1	2,11	I-41-2	2,74

[0844] Conclusión: Como se muestra en la Tabla 3, los compuestos de la presente divulgación tienen un buen efecto inhibidor sobre la quinasa Wee1.

[0845] **Efecto Realización 2** Prueba de biodisponibilidad *en vivo* en ratones

[0846] I. Animales de experimentación y productos de prueba

[0847] 1. Animal experimental

Especies	Cepa	Número certificado	Peso (gramos)	Número (pcs)
Ratones	ICR	20180006002806	20	60

[0848] Todo lo anterior fue proporcionado por Shanghai Sino-British SIPPR Lab. Animal Ltd.

[0849] 2. Preparación de productos de prueba

[0850] 2.1 Preparación de licor madre

[0851] 404,6 μ L de DMSO se añadió al polvo del compuesto de la presente divulgación hasta que el compuesto se disolvió por completo y se prepararon 50 mg/ml de licor madre en un estado clarificado.

[0852] 2.2 Preparación de la solución de administración

[0853] El compuesto de la presente divulgación: 24 μ L de licor madre se midió con precisión, se diluyó a 4 ml de acuerdo con la proporción de solución salina normal al 0,9%: PEG400 = 8: 2, la concentración de la preparación fue de 0,3 mg/mL, la solución estaba en un estado clarificado y se utilizó como solución de administración intravenosa. Además, 80 μ L el licor madre se midió con precisión y se añadió CMC-Na al 0,5% a 8 ml para tritularlo en una suspensión uniforme con una concentración de 0,5 mg/ml, que se utilizó como solución de administración intragástrica.

[0854] II. Experimentos con animales

[0855] Grupo intravenoso: A 24 ratones ICR, 20 ± 2 g, se les administró la solución de administración intravenosa del compuesto de la presente divulgación mediante inyección intravenosa, con el volumen de 10mL/kg, con la dosis de 3 mg/kg, la sangre se extrajo del fondo de ojo plexo venoso de ratones, 2, 5, 15, 30, 60, 90, 120, 240, 360, 480, 600 y 1440 minutos antes y después de la administración.

[0856] Grupo intragástrico: A 24 ratones ICR, 20 ± 2 g, se les administró la solución de administración intragástrica del compuesto de la presente divulgación mediante inyección intragástrica, con el volumen de 20mL/kg, con la dosis de 10 mg/kg, la sangre se extrajo del fondo de ojo plexo venoso de ratones, 5, 15, 30, 60, 90, 120, 240, 360, 480, 600 y 1440 minutos antes y después de la administración.

[0857] La muestra de sangre se centrifugó a 8000 rpm durante 5 min y el plasma se almacenó en un tubo de centrífuga a -20 ° C para su uso posterior.

[0858] III. Tratamiento de muestras de plasma

[0859] 1. Preparación de curva estándar

[0860] El rango de concentración de la solución de trabajo estándar fue 60, 20, 6, 2, 0,6, 0,2, 0,1, 0,04, $\mu\text{g/mL}$.

[0861] Se tomaron 47,5 μL de plasma de ratón en blanco y se tomaron 2,5 μL de solución de trabajo de curva estándar se añadió para preparar muestras con una serie de concentraciones de 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,005, 0,002 y 0,001 g/mL ; las muestras se agitaron en vórtex uniformemente, y 300 μL de acetonitrilo que contenía estándar interno (propranolol, 25 ng/mL) para precipitar la proteína, las muestras se agitaron con vórtex durante 10 min, 6000 g, 4 ° C, se centrifugaron durante 10 min y el sobrenadante se inyectó en una placa de 96 pocillos.

[0862] 2. Tratamiento de la muestra de control de calidad

[0863] El rango de concentración de la solución de trabajo de control de calidad: Bajo: 0,06 $\mu\text{g/mL}$; Medio: 1,6 $\mu\text{g/mL}$; Alto: 48 $\mu\text{g/mL}$.

[0864] Se tomaron 47,5 μL de plasma de ratón en blanco y se tomaron 2,5 μL de solución de trabajo QC se añadió para preparar muestras con una serie de concentraciones de 2,4, 0,08, 0,003 $\mu\text{g/mL}$; las muestras se agitaron en vórtex uniformemente, y 300 μL de acetonitrilo que contenía estándar interno (propranolol, 25 ng/mL) para precipitar la proteína, las muestras se agitaron con vórtex durante 10 min, 6000 g, 4 ° C, se centrifugaron durante 10 min y el sobrenadante se inyectó en una placa de 96 pocillos.

[0865] 3. Tratamiento de muestras de plasma

[0866] 300 μL de acetonitrilo que contenía estándar interno (propranolol, 25 ng/mL) se añadió a 50 μL de muestras de plasma para precipitar proteínas, agitadas durante 10 min, 6000 g, 4 ° C, centrifugadas durante 10 min; se tomó el sobrenadante antes de la inyección intravenosa durante 1 hora, se diluyó 10 veces con acetonitrilo que contenía patrón interno, el resto del sobrenadante se mantuvo sin diluir, se centrifugó nuevamente durante 10 min a 6000 g, 4 ° C, y se tomó el sobrenadante y luego se inyectó en un Placa de 96 pocillos.

[0867] IV. Resultados experimentales de biodisponibilidad en ratones

[0868] 1. Parámetros de prueba

[0869] Dosis; concentración máxima: C_{max} ; Hora pico: T_{max} ; área bajo la curva fármaco-tiempo de $\text{AUC}_{\text{ultimo 0 al tiempo t}}$; media vida: $T_{1/2}$; tiempo medio de retención: MRT; aclarado: Cl; volumen de distribución aparente: V_z ; volumen distribuido en estado estacionario: V_{ss} ; biodisponibilidad absoluta: F.

[0870] 2. Datos farmacocinéticos de ratones

[0871] Los parámetros farmacocinéticos del compuesto en ratones después de la inyección intravenosa o la administración intragástrica se muestran en la Tabla 4 y la Tabla 5 a continuación.

[0872] Tabla 4 Parámetros farmacocinéticos de compuestos en ratones

		Control 1 (MK1775)		Control 2		I-1-1		I-8	
		iv	po	iv	po	iv	po	iv	po
Dosis	mg/kg	3	10	3	10	3	10	3	10
C _{max}	ng/mL	773,8 ±	205,2 ±	646,40 ±	27,79	700,8 ±	245,2 ±	644,0 ±	58.08 ±
		53,79	124,5	76,85	± 4,76	142,5	220,3	132,2	7.09
T _{max}	h	0,05 ±	0,33 ±	0,03	1,67 ±	0,03	2,50 ±	0,03	1,67 ±
		0,03	0,14		2,02		1,32		0,29
AUC _{ultimo}	(h) *	273,1 ±	151,7 ±	261,52 ±	80,15	372,5 ±	528,6 ±	317,5 ±	637,9 ±
	(ng/mL)	21,34	62,14	26,93	± 9,62	24,38	331,1	34,41	302,3
T _{1/2}	h	0,65 ±	3,10 ±	1,37 ±	2,51 ±	4,31 ±	3,10 ±	1,22 ±	1,57 ±
		0,03	0,22	0,33	1,85	1,51	9,02	0,10	0,39
MRT	h	0,42 ±	4,33 ±	0,86 ±	3,78 ±	1,75 ±	4,33 ±	1,11 ±	3,47 ±
		0,02	0,28	0,16	1,56	0,46	9,02	0,08	1,22
Cl	L/kg * h	10,99 ±	/	11,3 ±	/	7,74 ±	/	9,29 ±	/
		0,87		1,20		0,36		0,85	
V _z	L/kg	10,31 ±	/	22,2 ±	/	48,52 ±	/	16,33 ±	/
		1,12		3,29		18,38		2,48	
V _{ss}	L/kg	4,58 ±	/	9,69 ±	/	13,61 ±	/	10,32 ±	/
		0,44		0,96		3,95		0,86	
F	%	16,67		9,19		42,57		60,27	

[0873] Tabla 5 Parámetros farmacocinéticos de compuestos en ratones

		I-8-1	
		iv	po
Dosis	mg/kg	3	10
C_{max}	ng/mL	644,0 ± 132,2	58.08 ± 7.09
T_{max}	h	0,03	1,67 ± 0,29
AUC_{ultimo}	(h) * (ng/mL)	317,5 ± 34,41	637,9 ± 302,3
T_{1/2}	h	1,22 ± 0,10	1,57 ± 0,39
MRT	h	1,11 ± 0,08	3,47 ± 1,22

Cl	L/kg * h	9,29 ± 0,85	/
Vz	L/kg	16,33 ± 2,48	/
Vss	L/kg	10,32 ± 0,86	/
F	%	60,27	

[0874] Conclusión: El compuesto de la presente divulgación puede mejorar significativamente la farmacocinética de ratones.

[0875] **Efecto Realización 3** Prueba de biodisponibilidad *en vivo* en mono cynomolgus

[0876] I. Animales y sujetos de experimentación

[0877] Se adquirieron doce monos cynomolgus machos no ingenuos de GuangxiGuidong Primate Development Experiment Co. LTD.

Agrupamiento	Sujetos	Número	Dosis	Concentración de administración	Volumen de administración	Modo de administración	Colección de muestra
		Masculino	(mg/kg)	(mg/mL)	(ml/kg)		
1	I-8-1	3	3	1,5	2	IV	Plasma
2		3	20	4	5	PO *	Plasma
3	AZD17	3	3	1,5	2	IV	Plasma
4	75	3	20	4	5	PO *	Plasma

[0878] Nota: * indica el ayuno oral, la comida se retiró de 16:00-17:00 p.m. el día antes de la administración, y la comida se añadió aproximadamente 4 horas después de la administración en la mañana de la administración.

[0879] II. Preparación de sujetos

[0880] El producto de prueba se preparó con una concentración de álcali libre y la pureza no se convirtió.

[0881] III. **Preparación de la solución de administración.**

[0882] I. Preparación de I-8-1:

[0883] Se pesaron con precisión 54,31 mg de I-8-1 y se añadieron 1,08 ml de DMSO, luego la mezcla se agitó con vórtex durante 1 minuto, se sonicó durante 15 minutos y luego se diluyó a 36 ml de acuerdo con la proporción de HP-β al 10% ciclodextrina (preparada con solución salina normal): PEG = 8: 2, agitado en vórtex durante 1 min. Se preparó una solución de administración clarificada incolora (el valor de pH era aproximadamente 7) a una concentración de 1,5 mg/ml para la administración intravenosa al Grupo 1.

[0884] Se pesaron con precisión 300,9 mg de I-8-1 y se añadieron 75 ml de CMC-Na al 0,5%, la mezcla se trituró completamente y se agitó durante 5 min. Se preparó una suspensión blanca (el valor de pH era aproximadamente 7) a una concentración de 4 mg/ml para la administración oral al Grupo 2.

[0885] 2. Preparación de AZD1775:

[0886] Se pesaron con precisión 54,05 mg de AZD1775 y se agregaron 1,08 mL de DMSO, luego la mezcla se agitó con vórtex durante 1 min, se sonicó durante 15 min y luego se diluyó a 36 mL de

acuerdo con la proporción de β -ciclodextrina al 10% (preparada por salina normal); PEG = 8: 2, agitado en vórtex durante 1 min. Se preparó una solución de administración amarilla clarificada (el valor de pH era aproximadamente 7) a una concentración de 1,5 mg/ml para la administración intravenosa al Grupo 3.

[0887] Se pesaron con precisión 300,7 mg de AZD1775 y se añadieron 75 ml de CMC-Na al 0,5%, la mezcla se trituro completamente y se agito durante 5 min. Se preparó una suspensión amarilla (el valor de pH era aproximadamente 7) a una concentración de 4 mg/ml para la administración oral al Grupo 4.

[0888] IV. Experimentos con animales

[0889] 1. Dosis y modo de administración.

[0890] Antes de la administración, todos los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche (aproximadamente 12 horas) y se alimentaron según fuera necesario y se administraron de acuerdo con la tabla siguiente.

Agrupamiento	Género	Sujetos	Peso (kilogramo)	Dosis sujeto (mg/kg)	Concentración de solución sujeto * (mg/ml)	Volumen de administración (ml/kg)	Dosis (ml)	Ruta de administración
1	M	I-8-1	2,30	3	1,5	2	4,6	IV
1	M	I-8-1	2,30	3	1,5	2	4,6	IV
1	M	I-8-1	2,45	3	1,5	2	5,0	IV
2	M	I-8-1	2,50	20	4	5	13	PO
2	M	I-8-1	2,85	20	4	5	14	PO
2	M	I-8-1	2,45	20	4	5	12	PO
3	M	AZD1775	2,35	3	1,5	2	4,8	IV
3	M	AZD1775	2,55	3	1,5	2	5,2	IV
3	M	AZD1775	2,35	3	1,5	2	4,8	IV
4	M	AZD1775	2,20	20	4	5	11	PO
4	M	AZD1775	2,30	20	4	5	12	PO
4	M	AZD1775	2,50	20	4	5	13	PO

[0891] * La concentración de fármaco se calculó según la base libre.

[0892] ** Todos los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche antes de la administración (se retiraron a las 16:00-17:00 pm aproximadamente el día anterior a la administración) y se alimentaron 4 horas después de la administración en la mañana del día de la administración.

[0893] 2. Recolección y tratamiento de muestras de plasma

[0894] Grupo intravenoso: antes de la administración (0 h), 0,033 h, 0,083 h, 0,25 h, 0,5 h, 1 h, 1,5 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h, 24 h después de la administración.

[0895] Grupo oral: antes de la administración (0 h), 0,083 h, 0,25 h, 0,5 h, 1,5 h, 1h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h, 24 h después de la administración.

- [0896] Las muestras de sangre se recolectaron por punción a través de la vena de la extremidad inferior u otros vasos sanguíneos adecuados a 1 ml/punto de tiempo (se recolectaron 3 ml de muestras de sangre de cada animal antes de la administración), se anticoagularon con heparina sódica y se colocaron en hielo después de la recolección. El plasma se separó a 2200 g/min, 10 min, 2-8 ° C, las muestras de plasma se almacenaron en un refrigerador a -80 °C antes de ser transferidas al cliente. Las muestras de plasma se almacenan en hielo seco y se transfieren al cliente. El tratamiento final de la muestra quedará registrado en el registro experimental.
- [0897] V. Tratamiento de muestras de plasma
- [0898] I. Preparación de la curva estándar
- [0899] El rango de concentración de la solución de trabajo estándar fue 60, 20, 6, 2, 0,6, 0,2, 0,1, 0,04, 0,02 µg/mL,
- [0900] Se tomaron 47,5 µL de plasma de mono cynomolgus en blanco y se agregó 2.5 µL de solución de trabajo de curva estándar para preparar muestras con una serie de concentraciones de 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,005, 0,002 y 0,001 g/mL; las muestras se agitaron en vórtex uniformemente, y se añadió 300 µL de acetonitrilo que contenía estándar interno (Propranolol, 25 ng/mL) para precipitar la proteína, las muestras se agitaron en vórtex a 6000 g, se centrifugaron durante 10 min. Se inyectaron 80 µL de sobrenadante en una placa de 96 pocillos.
- [0901] 2. Tratamiento de la muestra de control de calidad
- [0902] El rango de concentración del fluido de trabajo de control de calidad: Bajo: 0,06 µg/mL; Medio: 1,6 µg/mL; Alto: 48µg/mL.
- [0903] Se tomaron 47,5 µL de plasma de mono cynomolgus en blanco y se agregó 2.5 µL de solución de trabajo de curva estándar para preparar muestras con una serie de concentraciones de 2,4, 0,08 y 0,003 µg/mL; las muestras se agitaron en vórtex uniformemente, y 300 µL de acetonitrilo que contenía estándar interno (Propranolol, 25 ng/mL), las muestras se agitaron en vórtex a 6000 g, se centrifugaron durante 10 min. Se inyectaron 80 µL de sobrenadante en una placa de 96 pocillos.
- [0904] 3. Tratamiento de muestras de plasma
- [0905] Se añadió 300 µL de acetonitrilo a 50 µL de muestras de plasma que contienen estándar interno (Propranolol, 25 ng/mL) para precipitar proteínas, agitadas en vórtex durante 10 min, centrifugadas a 6000 g durante 10 min, después de que el grupo de inyección intravenosa I-8-1&AZD1775 se diluyera 10 veces con estándar interno acetonitrilo (Propranolol, 25 ng/ml) en el punto de tiempo antes de 1 hora, el sobrenadante restante no se diluyó, se centrifugó nuevamente a 6000 g a 4° C durante 10 min, y el sobrenadante se tomó e inyectó en una placa de 96 pocillos.
- [0906] VI. Resultados experimentales de biodisponibilidad en monos cynomolgus
- [0907] 1. Parámetros de prueba
- [0908] Dosis; concentración máxima: C_{max} ; Hora pico: T_{max} ; área bajo la curva fármaco-tiempo de AUC_{ultimo} 0 al tiempo t; media vida : $T_{1/2}$; tiempo medio de retención: MRT; aclarado: Cl; volumen de distribución aparente: V_z ; volumen distribuido en estado estacionario: V_{ss} ; biodisponibilidad absoluta: F.

[0909] 2. Datos farmacocinéticos

[0910] Los parámetros farmacocinéticos del compuesto en monos cynomolgus después de la inyección intravenosa o la administración intragástrica se muestran en la Tabla 6 a continuación.

[0911] Tabla 6 Parámetros farmacocinéticos de compuestos en monos cynomolgus

Parámetros		AZD1775-iv	AZD1775-po	I-8-1-iv	I-8-1-po
Dosis	mg/kg	3	20	3	20
C_{max}	ng/mL	1202 ± 134,2	1627. ± 243,7	838,4 ± 190,0	720,8 ± 260,4
T_{max}	h	2,69 ± 4,60	2,00	0,03	4,50 ± 2,60
AUC_{ultima}	(h) * (ng/mL)	4494 ± 1719	8155 ± 818,2	957,6 ± 126,3	6548 ± 3043
AUC_{extra}	(h) * (ng/mL)	47,62 ±	8,46 ± 1,91	16,11 ± 9,34	187,03 ± 166,00
AUC_{tot}	(h) * (ng/mL)	4542 ± 1777	8163 ± 819,7	973,8 ± 131,4	6735 ± 3201
T_{media}	h	2,78 ± 0,26	2,03 ± 1,22	2,05 ± 1,24	3,71 ± 0,72
MRT	h	6,53 ± 2,51	3,58 ± 0,07	3,17 ± 0,82	7,91 ± 2,00
Aclarado	L/h/kg	0,72 ± 0,23	/	3,12 ± 0,43	/
V_z	L/kg	2,84 ± 0,76	/	8,78 ± 4,22	/
V_{ss}	L/kg	4,33 ± 0,74	/	9,67 ± 1,32	/
BA	%		27,22		102,56

[0912] Conclusión: El compuesto de la presente divulgación puede mejorar significativamente la farmacocinética de los monos cynomolgus.

[0913] Aunque las realizaciones específicas de la presente divulgación se han descrito anteriormente, los expertos en la técnica deben entender que estos son solo ejemplos, se pueden realizar varios cambios o modificaciones a estas realizaciones sin apartarse del principio y esencia de la presente invención. Por lo tanto, el alcance de protección de la presente divulgación está definido por las reivindicaciones adjuntas.