

## Compuesto de pirazolona y pirimidina, y método de preparación y uso del mismo

[0001] La presente solicitud reclama el beneficio de la solicitud de patente china CN201910578299.1 presentada el 28 de junio de 2019. El contenido de la solicitud de patente china se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

### **Campo técnico de la invención**

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

### **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

[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.

[0004] 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 entrar a la etapa de división; 4) punto de control medio-tardío: también llamado punto de control del ensamblaje del husillo, si el centrómero no está conectado correctamente al husillo, 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 de P53 a menudo existe en las células tumorales, lo que hace que el punto de control G1 sea defectuoso, por lo tanto, la regulación del ciclo de división celular en las células mutadas en P53 depende del punto de control G2 / M.

[0005] La quinasa WEE1 es una proteína reguladora del ciclo celular, que puede regular el estado de fosforilación de la quinasa 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 los puntos de control de daños en el ADN. WEE1 es un gen clave en el bloqueo de fase G2 / M, juega un papel importante en la monitorización y se sobreexpresa en algunos cánceres, la inhibición o regulación a la baja de la quinasa WEE1 puede desencadenar una catástrofe mitótica, por lo que los inhibidores de la quinasa WEE1 tienen un papel clave en la terapia contra el cáncer y se han convertido en un punto caliente para el desarrollo de agentes anticancerígenos.

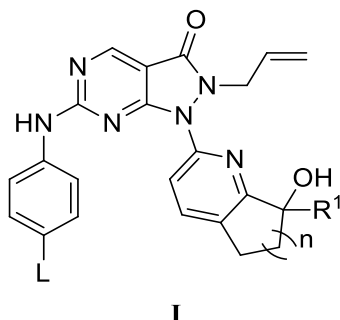
[0006] Las solicitudes de patente internacional WO2019037678, WO2019028008, WO2018133829,

WO2010098367, WO2010067886, WO2008115742, WO2008115738, WO2007126122, WO2007126128 WO2004007499 y otras han divulgado parte de los inhibidores de la quinasa WEE1 de molécula pequeña, pero todavía no hay inhibidores de la quinasa WEE1 de molécula pequeña en el mercado, y sigue existiendo una necesidad en la técnica de desarrollar nuevos inhibidores de quinasa WEE1 con buena actividad anticancerosa y alta seguridad.

## **BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

[0007] El problema técnico a resolver por la presente divulgación es que los compuestos existentes con actividad inhibidora contra la quinasa WEE1 tienen una estructura única, por lo tanto, la presente divulgación proporciona un compuesto de pirimidina fusionada con pirazolona, un método de preparación para el mismo y una aplicación del mismo, y el compuesto tiene una mejor actividad inhibidora contra la quinasa WEE1.

[0008] La presente divulgación proporciona un compuesto de pirimidina fusionada con pirazolona representado por la fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o un solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



[0009] en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o metilo;

[0010] n es 1 o 2;

[0011] L es - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>2</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> cicloalquilo, "C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> cicloalquilo sustituido con uno o dos R<sup>3</sup>", C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo o "C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo sustituido con uno o dos R<sup>4</sup>";

[0012] m es 0, 1, 2, 3 o 4;

[0013] R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente -CN, -NR<sup>2-1</sup>R<sup>2-2</sup>, - (C = O) R<sup>2-3</sup>, - (C = NR<sup>2-4</sup>) R<sup>2-5</sup>, -S (= O)<sub>2</sub>R<sup>2-6</sup>, -O<sup>2-7</sup>, -SR<sup>2-8</sup> o "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alquinilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R<sup>2-9</sup>;

[0014] R<sup>2-1</sup> y R<sup>2-2</sup> son independientemente hidrógeno, - (C = O) R<sup>2-1-1</sup>, -S (= O)<sub>2</sub>R<sup>2-1-2</sup>, - (C = NR<sup>2-1-3</sup>) R<sup>2-1-4</sup> o "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alquinilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R<sup>2-1-5</sup>;

[0015] o, R<sup>2-1</sup> y R<sup>2-2</sup> junto con el átomo de nitrógeno se unen para formar un C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R<sup>2-1-6</sup>; uno o más metilenos en el C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo opcional e independientemente sustituido con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, sulfinilo, sulfonilo, carbonilo, vinilideno o -N (R<sup>2-1-7</sup>) -; R<sup>2-1-7</sup> es independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo o C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo;

[0016] R<sup>2-1-1</sup>, R<sup>2-1-2</sup> y R<sup>2-1-4</sup> son independientemente hidrógeno, -NR<sup>2-1-1-1</sup>R<sup>2-1-1-2</sup> o "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alquinilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> heteroarilo"

opcionalmente sustituido con uno, dos o tres  $R^{2-1-1-3}$ ;

[0017]  $R^{2-1-1-1}$  y  $R^{2-1-1-2}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1$ - $C_7$  alquilo,  $C_2$ - $C_7$  alqueno,  $C_2$ - $C_7$  alquino,  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo,  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo o  $C_1$ - $C_7$  heteroarilo;

[0018]  $R^{2-1-1-3}$  es independientemente halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, amino,  $C_1$ - $C_7$  alquilo,  $C_1$ - $C_7$  alcoxi,  $C_1$ - $C_7$  alquiltio,  $C_2$ - $C_7$  alqueno,  $C_2$ - $C_7$  alquino,  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo,  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo o  $C_1$ - $C_7$  heteroarilo;

[0019]  $R^{2-1-3}$  se selecciona de hidrógeno, ciano, -OH,  $C_1$ - $C_7$  alquilo o  $C_1$ - $C_7$  alcoxi;

[0020]  $R^{2-1-5}$  y  $R^{2-1-6}$  son independientemente ciano, halógeno,  $-NR^{2-1-5-1}R^{2-1-5-2}$ ,  $-OR^{2-1-5-3}$ ,  $-SR^{2-1-5-4}$  o  $C_1$ - $C_7$  alquilo;

[0021]  $R^{2-1-5-1}$ ,  $R^{2-1-5-2}$ ,  $R^{2-1-5-3}$  y  $R^{2-1-5-4}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1$ - $C_7$  alquilo,  $C_2$ - $C_7$  alqueno,  $C_2$ - $C_7$  alquino,  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo,  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo o  $C_1$ - $C_7$  heteroarilo;

[0022]  $R^{2-3}$  es independientemente hidrógeno,  $-NR^{2-3-1}R^{2-3-2}$ ,  $-OR^{2-3-3}$  o " $C_1$ - $C_7$  alquilo,  $C_2$ - $C_7$  alqueno,  $C_2$ - $C_7$  alquino,  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo,  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo o  $C_1$ - $C_7$  heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres  $R^{2-3-4}$ ;

[0023]  $R^{2-3-1}$  y  $R^{2-3-2}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1$ - $C_7$  alquilo,  $C_2$ - $C_7$  alqueno,  $C_2$ - $C_7$  alquino,  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo,  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo o  $C_1$ - $C_7$  heteroarilo;

[0024] o,  $R^{2-3-1}$  y  $R^{2-3-2}$  junto con el átomo de nitrógeno se unen para formar un  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres  $R^{2-3-1-1}$ ; uno o más metilenos en el  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo opcional e independientemente sustituido con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, sulfinilo, sulfonilo, carbonilo, vinilideno o -N ( $R^{2-3-1-2}$ );  $R^{2-3-1-2}$  es independientemente  $C_1$ - $C_7$  alquilo o  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo;

[0025]  $R^{2-3-1-1}$  es independientemente ciano, halógeno,  $-NR^{2-3-1-1-1}R^{2-3-1-1-2}$ ,  $-OR^{2-3-1-1-3}$ ,  $-SR^{2-3-1-1-4}$  o  $C_1$ - $C_7$  alquilo;

[0026]  $R^{2-3-1-1-1}$ ,  $R^{2-3-1-1-2}$ ,  $R^{2-3-1-1-3}$  y  $R^{2-3-1-1-4}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1$ - $C_7$  alquilo,  $C_2$ - $C_7$  alqueno,  $C_2$ - $C_7$  alquino,  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo,  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo o  $C_1$ - $C_7$  heteroarilo;

[0027]  $R^{2-3-3}$  es independientemente hidrógeno,  $C_1$ - $C_7$  alquilo,  $C_2$ - $C_7$  alqueno,  $C_2$ - $C_7$  alquino,  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo,  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo o  $C_1$ - $C_7$  heteroarilo;

[0028]  $R^{2-3-4}$  es independientemente ciano, halógeno,  $-NR^{2-3-4-1}R^{2-3-4-2}$ ,  $-OR^{2-3-4-3}$ ,  $-SR^{2-3-4-4}$  o  $C_1$ - $C_7$  alquilo;

[0029]  $R^{2-3-4-1}$ ,  $R^{2-3-4-2}$ ,  $R^{2-3-4-3}$  y  $R^{2-3-4-4}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1$ - $C_7$  alquilo,  $C_2$ - $C_7$  alqueno,  $C_2$ - $C_7$  alquino,  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo,  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo o  $C_1$ - $C_7$  heteroarilo;

[0030]  $R^{2-4}$  es independientemente hidrógeno, -CN,  $-OR^{2-4-1}$  o  $C_1$ - $C_7$  alquilo;

[0031]  $R^{2-4-1}$  es independientemente hidrógeno,  $C_1$ - $C_7$  alquilo,  $C_2$ - $C_7$  alqueno,  $C_2$ - $C_7$  alquino,  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo,  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo o  $C_1$ - $C_7$  heteroarilo;

[0032]  $R^{2-5}$  es independiente  $-NR^{2-5-1}R^{2-5-2}$ ,  $-OR^{2-5-3}$  o " $C_1$ - $C_7$  alquilo,  $C_2$ - $C_7$  alqueno,  $C_2$ - $C_7$  alquino,  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo,  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo o  $C_1$ - $C_7$  heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres  $R^{2-3-4}$ ;

[0033]  $R^{2-5-1}$  y  $R^{2-5-2}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1$ - $C_7$  alquilo,  $C_2$ - $C_7$  alqueno,  $C_2$ - $C_7$  alquino,  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo,  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo o  $C_1$ - $C_7$  heteroarilo;

[0034] o,  $R^{2-5-1}$  y  $R^{2-5-2}$  junto con el átomo de nitrógeno se unen para formar una  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo

opcionalmente sustituido con uno, dos o tres  $R^{2-5-1-1}$ ; uno o más metilenos en el  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo opcional e independientemente sustituido con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, sulfinilo, sulfonilo, carbonilo, vinilideno o -N ( $R^{2-5-1-2}$ ) -;  $R^{2-5-1-2}$  es independientemente  $C_1$ - $C_7$  alquilo o  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo;

[0035]  $R^{2-5-1-1}$  es independientemente ciano, halógeno,  $-NR^{2-5-1-1-1}R^{2-5-1-1-2}$ ,  $-OR^{2-5-1-1-3}$ ,  $-SR^{2-5-1-1-4}$  o  $C_1$ - $C_7$  alquilo;

[0036]  $R^{2-5-1-1-1}$ ,  $R^{2-5-1-1-2}$ ,  $R^{2-5-1-1-3}$  y  $R^{2-5-1-1-4}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1$ - $C_7$  alquilo,  $C_2$ - $C_7$  alqueno,  $C_2$ - $C_7$  alquino,  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo,  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo o  $C_1$ - $C_7$  heteroarilo;

[0037]  $R^{2-5-3}$  es independientemente hidrógeno,  $C_1$ - $C_7$  alquilo,  $C_2$ - $C_7$  alqueno,  $C_2$ - $C_7$  alquino,  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo,  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo o  $C_1$ - $C_7$  heteroarilo;

[0038]  $R^{2-5-4}$  es independientemente ciano, halógeno,  $-NR^{2-5-4-1}R^{2-5-4-2}$ ,  $-OR^{2-5-4-3}$ ,  $-SR^{2-5-4-4}$  o  $C_1$ - $C_7$  alquilo;

[0039]  $R^{2-5-4-1}$ ,  $R^{2-5-4-2}$ ,  $R^{2-5-4-3}$  y  $R^{2-5-4-4}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1$ - $C_7$  alquilo,  $C_2$ - $C_7$  alqueno,  $C_2$ - $C_7$  alquino,  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo,  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo o  $C_1$ - $C_7$  heteroarilo;

[0040]  $R^{2-6}$  es independiente  $-NR^{2-6-1}R^{2-6-2}$ ,  $-OR^{2-6-3}$  o " $C_1$ - $C_7$  alquilo,  $C_2$ - $C_7$  alqueno,  $C_2$ - $C_7$  alquino,  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo,  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo o  $C_1$ - $C_7$  heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres  $R^{2-6-4}$ ;

[0041]  $R^{2-6-1}$  y  $R^{2-6-2}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1$ - $C_7$  alquilo,  $C_2$ - $C_7$  alqueno,  $C_2$ - $C_7$  alquino,  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo,  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo o  $C_1$ - $C_7$  heteroarilo;

[0042] o,  $R^{2-6-1}$  y  $R^{2-6-2}$  junto con el átomo de nitrógeno se unen para formar una  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres  $R^{2-6-1-1}$ ; uno o más metilenos en el  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo opcional e independientemente sustituido con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, sulfinilo, sulfonilo, carbonilo, vinilideno o -N ( $R^{2-6-1-2}$ ) -;  $R^{2-6-1-2}$  es independientemente  $C_1$ - $C_7$  alquilo o  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo;

[0043]  $R^{2-6-1-1}$  es independientemente ciano, halógeno,  $-NR^{2-6-1-1-1}R^{2-6-1-1-2}$ ,  $-OR^{2-6-1-1-3}$ ,  $-SR^{2-6-1-1-4}$  o  $C_1$ - $C_7$  alquilo;

[0044]  $R^{2-6-1-1-1}$ ,  $R^{2-6-1-1-2}$ ,  $R^{2-6-1-1-3}$  y  $R^{2-6-1-1-4}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1$ - $C_7$  alquilo,  $C_2$ - $C_7$  alqueno,  $C_2$ - $C_7$  alquino,  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo,  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo o  $C_1$ - $C_7$  heteroarilo;

[0045]  $R^{2-6-3}$  es independientemente hidrógeno,  $C_1$ - $C_7$  alquilo,  $C_2$ - $C_7$  alqueno,  $C_2$ - $C_7$  alquino,  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo,  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo o  $C_1$ - $C_7$  heteroarilo;

[0046]  $R^{2-6-4}$  es independientemente ciano, halógeno,  $-NR^{2-6-4-1}R^{2-6-4-2}$ ,  $-OR^{2-6-4-3}$ ,  $-SR^{2-6-4-4}$  o  $C_1$ - $C_7$  alquilo;

[0047]  $R^{2-6-4-1}$ ,  $R^{2-6-4-2}$ ,  $R^{2-6-4-3}$  y  $R^{2-6-4-4}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1$ - $C_7$  alquilo,  $C_2$ - $C_7$  alqueno,  $C_2$ - $C_7$  alquino,  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo,  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo o  $C_1$ - $C_7$  heteroarilo;

[0048]  $R^{2-7}$  y  $R^{2-8}$  son independientemente hidrógeno o " $C_1$ - $C_7$  alquilo,  $C_2$ - $C_7$  alqueno,  $C_2$ - $C_7$  alquino,  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo,  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo o  $C_1$ - $C_7$  heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres  $R^{2-7-1}$ ;

[0049]  $R^{2-7-1}$  es independientemente ciano, halógeno,  $-NR^{2-7-1-1}R^{2-7-1-2}$ ,  $-OR^{2-7-1-3}$ ,  $-SR^{2-7-1-4}$  o  $C_1$ - $C_7$  alquilo;

[0050]  $R^{2-7-1-1}$ ,  $R^{2-7-1-2}$ ,  $R^{2-7-1-3}$  y  $R^{2-7-1-4}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1$ - $C_7$  alquilo,  $C_2$ - $C_7$  alqueno,  $C_2$ - $C_7$  alquino,  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo,  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo o  $C_1$ - $C_7$  heteroarilo;

[0051]  $R^{2-9}$  es independiente  $-OR^{2-9-1}$ ,  $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$ ,  $-SR^{2-9-4}$ , halógeno, ciano,  $-(C=O)R^{2-9-5}$ ,  $-(C=NR^{2-9-6})R^{2-9-7}$ ,  $-S(=O)R^{2-9-8}$ ,  $C_1$ - $C_7$  alquilo,  $C_2$ - $C_7$  alqueno,  $C_2$ - $C_7$  alquino,  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo,  $C_3$ - $C_{14}$

heterocicloalquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> heteroarilo;

[0052] R<sup>2-9-1</sup>, R<sup>2-9-2</sup>, R<sup>2-9-3</sup> y R<sup>2-9-4</sup> son independientemente hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alqueno, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alquino, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> heteroarilo;

[0053] R<sup>2-9-5</sup> es independientemente hidrógeno, -NR<sup>2-9-5-1</sup>R<sup>2-9-5-2</sup>, -OR<sup>2-9-5-3</sup> o "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alqueno, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alquino, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R<sup>2-9-5-4</sup>;

[0054] R<sup>2-9-5-1</sup>, R<sup>2-9-5-2</sup> y R<sup>2-9-5-3</sup> son independientemente hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alqueno, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alquino, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> heteroarilo;

[0055] R<sup>2-9-5-4</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alqueno, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alquino, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> heteroarilo;

[0056] R<sup>2-9-6</sup> es independientemente hidrógeno, -CN, -OR<sup>2-9-6-1</sup> o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo;

[0057] R<sup>2-9-6-1</sup> es independientemente hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alqueno, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alquino, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> heteroarilo;

[0058] R<sup>2-9-7</sup> es independiente -NR<sup>2-9-7-1</sup>R<sup>2-9-7-2</sup>, -OR<sup>2-9-7-3</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alqueno, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alquino, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> heteroarilo;

[0059] R<sup>2-9-7-1</sup> y R<sup>2-9-7-2</sup> son independientemente hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alqueno, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alquino, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> heteroarilo;

[0060] o, R<sup>2-9-7-1</sup> y R<sup>2-9-7-2</sup> junto con el átomo de nitrógeno se unen para formar un C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R<sup>2-9-7-1-1</sup>; uno o más metilenos en el C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo opcional e independientemente sustituido con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, sulfinilo, sulfonilo, carbonilo, vinilideno o -N (R<sup>2-9-7-1-2</sup>) -; R<sup>2-9-7-1-2</sup> es independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo o C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo;

[0061] R<sup>2-9-7-1-1</sup> es independientemente halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alqueno, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alquino, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> heteroarilo;

[0062] R<sup>2-9-7-3</sup> es independientemente hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alqueno, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alquino, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> heteroarilo;

[0063] R<sup>2-9-8</sup> es independiente -NR<sup>2-9-8-1</sup>R<sup>2-9-8-2</sup>, -OR<sup>2-9-8-3</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alqueno, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alquino, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> heteroarilo;

[0064] R<sup>2-9-8-1</sup> y R<sup>2-9-8-2</sup> son independientemente hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alqueno, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alquino, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> heteroarilo;

[0065] o, R<sup>2-9-8-1</sup> y R<sup>2-9-8-2</sup> junto con el átomo de nitrógeno se unen para formar un C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R<sup>2-9-8-1-1</sup>; uno o más metilenos en el C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo opcional e independientemente sustituido con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, sulfinilo, sulfonilo, carbonilo, vinilideno o -N (R<sup>2-9-8-1-2</sup>) -; R<sup>2-9-8-1-2</sup> es independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo o C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo;

[0066] R<sup>2-9-8-1-1</sup> es independientemente halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>

alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alquinilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> heteroarilo;

[0067] R<sup>2-9-8-3</sup> es independientemente hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alquinilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> heteroarilo;

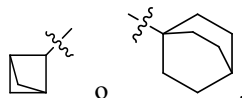
[0068] en cualquiera de los casos anteriores, los heteroátomos en el C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> heteroarilo se seleccionan independientemente de uno o más de boro, silicio, oxígeno, azufre, selenio, nitrógeno y fósforo; el número de heteroátomos es independientemente 1, 2, 3 o 4.

[0069] En un cierto esquema, algunos sustituyentes en el compuesto de pirimidina fusionada con pirazolona representado por la fórmula I, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden tener además las siguientes definiciones, y las definiciones de sustituyentes no implicados a continuación se describen en cualquiera de los esquemas anteriores (en lo sucesivo denominados "en un cierto esquema"):

[0070] cuando L es C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> cicloalquilo sustituido con uno o dos R<sup>3</sup>, el C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> cicloalquilo es, por ejemplo, C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> cicloalquilo monocíclico, C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> cicloalquilo espiro, C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> cicloalquilo fusionado o C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> cicloalquilo puenteado.

[0071] El C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> cicloalquilo monocíclico es, por ejemplo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo monocíclico, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, por ejemplo ciclohexilo.

[0072] El C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> cicloalquilo puenteado es, por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo puenteado, por ejemplo



[0073] En cierto esquema:

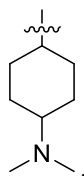
[0074] cuando L es C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> cicloalquilo sustituido con uno o dos R<sup>3</sup>, el C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> cicloalquilo es, por ejemplo, C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> cicloalquilo saturado.

[0075] En cierto esquema:

[0076] cuando R<sup>2-1</sup> y R<sup>2-2</sup> son independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, el C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo es, por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo, por ejemplo metilo.

[0077] En cierto esquema:

[0078] cuando L es C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> cicloalquilo sustituido por un R<sup>3</sup>, R<sup>3</sup> es -NR<sup>2-1</sup>R<sup>2-2</sup>; el "C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> cicloalquilo



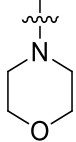
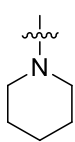
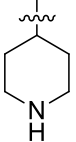
sustituido por un R<sup>3</sup>" es, por ejemplo

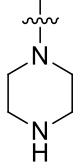
[0079] En cierto esquema:

[0080] cuando L es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo, el C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo es, por ejemplo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo monocíclico, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo espiro, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo fusionado o C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo puenteado.

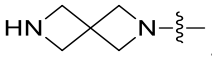
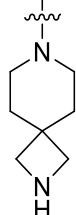
[0081] El C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo monocíclico es, por ejemplo, "C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> heterocicloalquilo monocíclico que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S", por ejemplo, "C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>

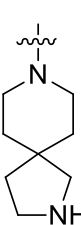
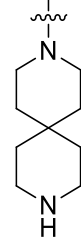
heterocicloalquilo monocíclico que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S", por ejemplo, "C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> heterocicloalquilo monocíclico que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S" y que está conectado a un anillo de benceno por un átomo de nitrógeno, por ejemplo, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo.

[0082] El morfolinilo es por ejemplo . El piperidinilo es por ejemplo  o . El

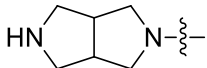
piperazinilo es por ejemplo .

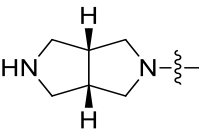
[0083] El C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo espiro es, por ejemplo, "C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub> heterocicloalquilo espiro que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S", por ejemplo, "C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub> heterocicloalquilo espiro que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S", por ejemplo, "C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub> heterocicloalquilo espiro 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, , ,

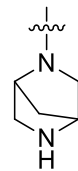
,  o , por ejemplo, .

[0084] El C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo fusionado es, por ejemplo, "C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> heterocicloalquilo fusionado que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S", por ejemplo, "C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> heterocicloalquilo fusionado 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, , por

ejemplo, .

[0085] El C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo puentado es, por ejemplo, "C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo puentado que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S", por ejemplo, "C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo puentado 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,

[0086] En cierto esquema:

[0087] cuando L es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo, el C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo es, por ejemplo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo saturado.

[0088] En cierto esquema:

[0089] cuando L es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo, el heteroátomo del C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> el heterocicloalquilo no puede estar sustituido.

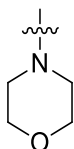
[0090] En cierto esquema:

[0091] cuando L es independientemente C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo, el metileno en el C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo no puede estar sustituido ni reemplazado.

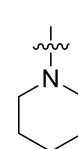
[0092] En cierto esquema:

[0093] cuando L es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo sustituido con uno o dos R<sup>4</sup>, el C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo es, por ejemplo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo monocíclico, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo espiro, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo fusionado o C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo puenteado.

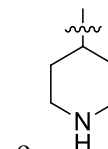
[0094] El C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo monocíclico es, por ejemplo, "C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> heterocicloalquilo monocíclico que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S", por ejemplo, "C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> heterocicloalquilo monocíclico que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S", por ejemplo, "C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> 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, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo.



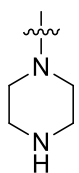
[0095] El morfolinilo es por ejemplo



. El piperidinilo es por ejemplo



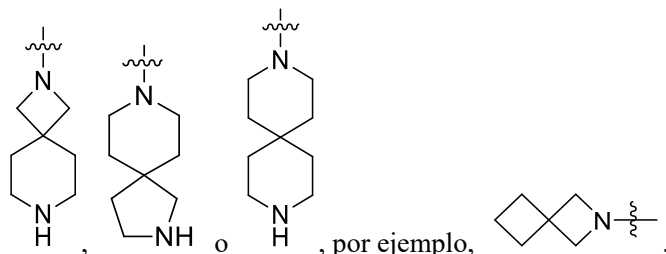
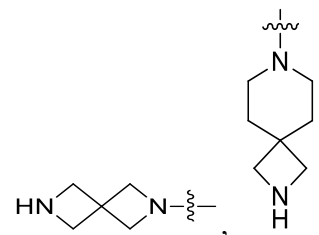
o . El



piperazinilo es por ejemplo .

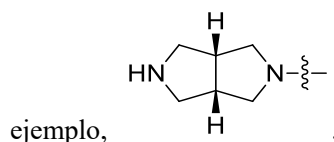
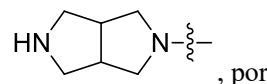
[0096] El C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo espiro es, por ejemplo, "C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub> heterocicloalquilo espiro que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S", por ejemplo, "C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub> heterocicloalquilo espiro que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S", por ejemplo, "C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub> heterocicloalquilo espiro 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,

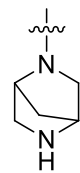


[0097] El C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo fusionado es, por ejemplo, "C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> heterocicloalquilo fusionado que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S", por ejemplo, "C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> heterocicloalquilo fusionado que tiene uno 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,



[0098] El C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo puenteado es, por ejemplo, "C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo puenteado que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de uno o dos de N, O y S", por ejemplo, "C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo puenteado 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,

[0099] En cierto esquema:

[0100] cuando L es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo sustituido con uno o dos R<sup>4</sup>, el C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo es, por ejemplo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo saturado.

[0101] En cierto esquema:

[0102] cuando L es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R<sup>4</sup>, el heteroátomo del C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo no puede estar sustituido excepto por R<sup>4</sup>.

[0103] En cierto esquema:

[0104] cuando L es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R<sup>4</sup>, el metileno en el C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo no puede estar sustituido ni reemplazado.

[0105] En cierto esquema:

[0106] cuando R<sup>4</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo opcionalmente sustituido con un R<sup>2-9</sup>, el C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo es, por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo, por ejemplo metilo o etilo.

[0107] En cierto esquema:

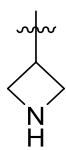
[0108] cuando  $R^4$  es  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo, el  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo es, por ejemplo,  $C_3-C_7$  cicloalquilo, por ejemplo,  $C_3-C_7$  cicloalquilo monocíclico, por ejemplo ciclobutilo.

[0109] En cierto esquema:

[0110] cuando  $R^4$  es  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo, el  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo es, por ejemplo,  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo saturado.

[0111] En cierto esquema:

[0112] cuando  $R^4$  es  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un  $R^{2-9}$ , el  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo es, por ejemplo,  $C_3-C_7$  heterocicloalquilo, por ejemplo,  $C_3-C_7$  heterocicloalquilo



monocíclico, por ejemplo azetidinilo, y por ejemplo

[0113] En cierto esquema:

[0114] cuando  $R^4$  es  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un  $R^{2-9}$ , el  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo es, por ejemplo,  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo saturado.

[0115] En cierto esquema:

[0116] cuando  $R^4$  es  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un  $R^{2-9}$ , el heteroátomo del  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo no puede estar sustituido excepto por  $R^{2-9}$ .

[0117] En cierto esquema:

[0118] cuando  $R^4$  es  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un  $R^{2-9}$ , el metileno en el  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo no puede estar sustituido ni reemplazado.

[0119] En cierto esquema:

[0120] cuando  $R^{2-9}$  es independientemente  $C_3-C_{14}$  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.

[0121] En cierto esquema:

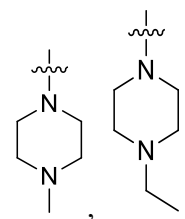
[0122] cuando  $R^{2-9}$  es  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo, el  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo es, por ejemplo,  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo saturado.

[0123] En cierto esquema:

[0124] cuando  $R^{2-9-2}$  y  $R^{2-9-3}$  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, por ejemplo metilo.

[0125] En cierto esquema:

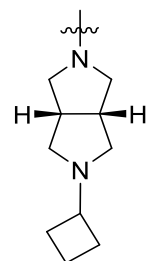
[0126] cuando L es  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo sustituido por un  $R^4$ ,  $R^4$  es  $C_1-C_7$  alquilo opcionalmente



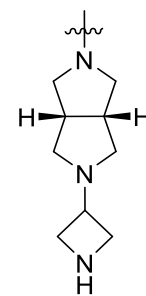
sustituido con un  $R^{2-9}$ , el “ $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo sustituido por un  $R^4$ ” es por ejemplo



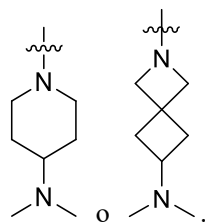
[0128] cuando L es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo sustituido por un R<sup>4</sup>, R<sup>4</sup> es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo



[0130] cuando L es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo sustituido por un R<sup>4</sup>, R<sup>4</sup> es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo



[0132] cuando L es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo sustituido por un R<sup>4</sup>, R<sup>4</sup> es -NR<sup>2-1</sup>R<sup>2-2</sup>; el "C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>



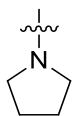
heterocicloalquilo sustituido por un  $R^{4''}$  es

o

[0133] En cierto esquema:

[0134] cuando  $R^{2-3}$  es independientemente  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo, el  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo es, por ejemplo,  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo monocíclico.

[0135] 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, tetrahidropirrolilo.



[0136] El tetrahidropirrolilo es por ejemplo

[0137] En cierto esquema:

[0138] cuando  $R^{2-3}$  es independientemente  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo, el  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo es, por ejemplo,  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo saturado.

[0139] En cierto esquema:

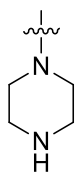
[0140] cuando  $R^{2-3}$  es independientemente  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo, el heteroátomo del  $C_3$ - $C_{14}$  el heterocicloalquilo no puede estar sustituido.

[0141] En cierto esquema:

[0142] cuando  $R^{2-3}$  es independientemente  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo, el metileno en el  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo no puede estar sustituido ni reemplazado.

[0143] En cierto esquema:

[0144] cuando  $R^2$  es  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un  $R^{2-9}$ , el  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo, 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, piperazinilo.



[0145] El piperazinilo es por ejemplo

[0146] En cierto esquema:

- [0147] cuando  $R^2$  es  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo sustituido por un  $R^{2-9}$ , el  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo es, por ejemplo,  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo saturado.
- [0148] En cierto esquema:
- [0149] cuando  $R^2$  es  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un  $R^{2-9}$ , el heteroátomo del  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo no puede estar sustituido excepto por  $R^{2-9}$ .
- [0150] En cierto esquema:
- [0151] cuando  $R^2$  es  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un  $R^{2-9}$ , el metileno en el  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo no puede estar sustituido ni reemplazado.
- [0152] En cierto esquema:
- [0153] cuando  $R^{2-9}$  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.
- [0154] En cierto esquema:
- [0155] la proporción de cada isómero en el compuesto de pirimidina fusionada con pirazolona representado por la fórmula **I** puede ser igual a, por ejemplo, racemato.
- [0156] En cierto esquema:
- [0157] los átomos en el compuesto de pirimidina fusionada con pirazolona representados por la fórmula **I**, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden existir todos en su abundancia natural.
- [0158] En cierto esquema:
- [0159]  $R^1$  es hidrógeno o metilo.
- [0160] En cierto esquema:
- [0161] *n* es 1 o 2.
- [0162] En cierto esquema:
- [0163] *L* es  $-(CH_2)_m-R^2$ , " $C_3-C_{20}$  cicloalquilo sustituido por un  $R^3$ ",  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo o " $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo sustituido por un  $R^4$ "; *m* es 1 o 2, y también puede ser 3.
- [0164] En cierto esquema:
- [0165] *L* es " $C_3-C_{20}$  cicloalquilo sustituido por un  $R^3$ ",  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo o " $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo sustituido por un  $R^4$ ".
- [0166] En cierto esquema:
- [0167] *L* es  $-(CH_2)_m-R^2$ , " $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo fusionado sustituido con uno o dos  $R^4$ " o " $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo espiro sustituido con uno o dos  $R^4$ ";
- [0168] cuando *L* es  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo fusionado, el  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo fusionado es  $C_5-C_{14}$  heterocicloalquilo fusionado;
- [0169] cuando *L* es  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo espiro, el  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo espiro es  $C_5-C_{14}$  heterocicloalquilo espiro.
- [0170] En cierto esquema:
- [0171]  $R^2$  es  $-NR^{2-1}R^{2-2}$ .
- [0172] En cierto esquema:

[0173]  $R^4$  es  $-NR^{2-1}R^{2-2}$  o "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo o C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres  $R^{2-9}$ ".

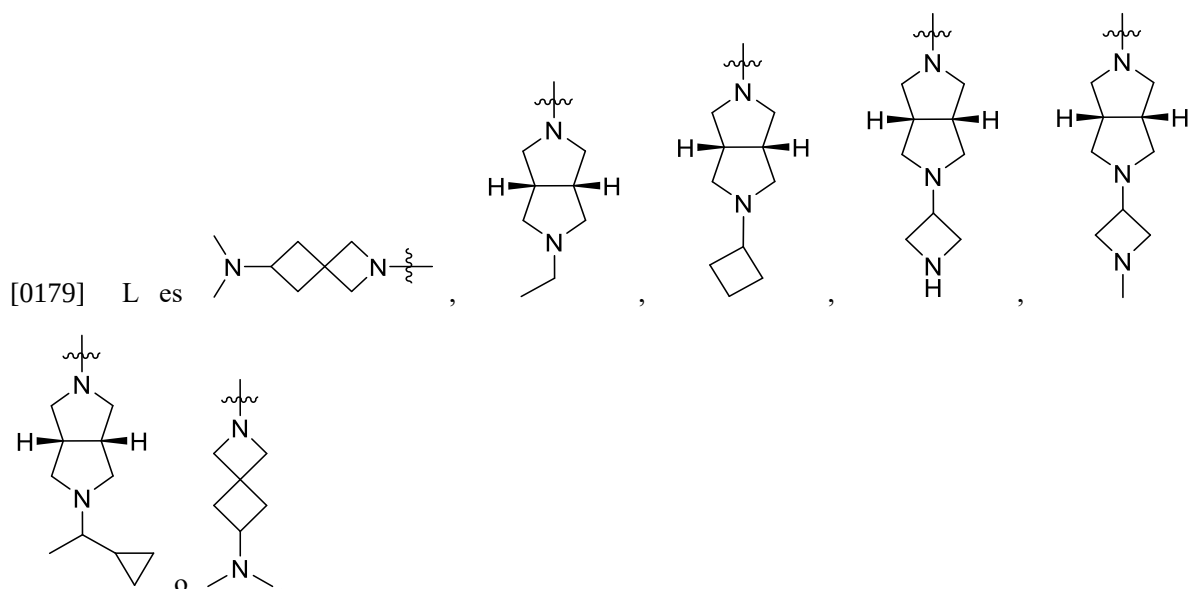
[0174] En cierto esquema:

[0175]  $R^{2-1}$  y  $R^{2-2}$  son independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo.

[0176] En cierto esquema:

[0177]  $R^{2-9}$  es independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo o C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo.

[0178] En cierto esquema:



[0180] En cierto esquema:

[0181]  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente  $-NR^{2-1}R^{2-2}$ ,  $-(C=O)R^{2-3}$  o "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo o C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo" opcionalmente sustituido con un  $R^{2-9}$ ;

[0182]  $R^{2-1}$  y  $R^{2-2}$  son independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo;

[0183]  $R^{2-3}$  es independientemente C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo;

[0184]  $R^{2-9}$  es independiente  $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$ , C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo o C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo;

[0185]  $R^{2-9-2}$  y  $R^{2-9-3}$  son independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo.

[0186] En cierto esquema:

[0187]  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente  $-NR^{2-1}R^{2-2}$  o "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo opcionalmente sustituido con un  $R^{2-9}$ ";

[0188]  $R^{2-1}$  y  $R^{2-2}$  son independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo;

[0189]  $R^{2-9}$  es independiente  $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$  o C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo;

[0190]  $R^{2-9-2}$  y  $R^{2-9-3}$  son independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo.

[0191] En cierto esquema:

[0192]  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente  $-CN$ ,  $-NR^{2-1}R^{2-2}$ ,  $-(C=O)R^{2-3}$ ,  $-(C=NR^{2-4})R^{2-5}$ ,  $-S(=O)_2R^{2-6}$ ,  $-OR^{2-7}$  o "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres  $R^{2-9}$ ;

[0193]  $R^{2-1}$  y  $R^{2-2}$  son independientemente hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, o C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo;

[0194]  $R^{2-3}$  es independiente  $-NR^{2-3-1}R^{2-3-2}$ ,  $-OR^{2-3-3}$ , C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo o C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo;

- [0195]  $R^{2-3-1}$  y  $R^{2-3-2}$  son independientemente hidrógeno o  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0196]  $R^{2-3-3}$  es independientemente hidrógeno o  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0197]  $R^{2-4}$  es independientemente hidrógeno,  $-CN$  o  $-OR^{2-4-1}$ ;
- [0198]  $R^{2-4-1}$  es independientemente hidrógeno o  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0199]  $R^{2-5}$  es independiente  $-NR^{2-5-1}R^{2-5-2}$  o  $C_1-C_7$  cicloalquilo;
- [0200]  $R^{2-5-1}$  y  $R^{2-5-2}$  son independientemente hidrógeno o  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0201]  $R^{2-6}$  es independiente  $-NR^{2-6-1}R^{2-6-2}$ ;
- [0202]  $R^{2-6-1}$  y  $R^{2-6-2}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1-C_7$  alquilo,  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo;
- [0203]  $R^{2-9}$  es independiente  $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$ , halógeno, ciano,  $-(C=O)R^{2-9-5}$ ,  $-S(=O)_2R^{2-9-8}$ ,  $C_1-C_7$  alquilo,  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo;
- [0204]  $R^{2-9-2}$  y  $R^{2-9-3}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0205]  $R^{2-9-5}$  es independientemente hidrógeno,  $-NR^{2-9-5-1}R^{2-9-5-2}$ ,  $-OR^{2-9-5-3}$  o  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0206]  $R^{2-9-5-1}$ ,  $R^{2-9-5-2}$  y  $R^{2-9-5-3}$  son independientemente hidrógeno o  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0207]  $R^{2-9-8}$  es independiente  $-NR^{2-9-8-1}R^{2-9-8-2}$ ;
- [0208]  $R^{2-9-8-1}$  y  $R^{2-9-8-2}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1-C_7$  alquilo,  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo.
- [0209] En cierto esquema:
- [0210]  $L$  es  $-(CH_2)_m-R^2$ , " $C_3-C_{20}$  cicloalquilo sustituido por un  $R^3$ ",  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo o " $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo sustituido por un  $R^4$ ";  $m$  es 1 o 2, y también puede ser 3;
- [0211]  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente  $-NR^{2-1}R^{2-2}$ ,  $-(C=O)R^{2-3}$  o " $C_1-C_7$  alquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo" opcionalmente sustituido con un  $R^{2-9}$ ;
- [0212]  $R^{2-1}$  y  $R^{2-2}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0213]  $R^{2-3}$  es independientemente  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo;
- [0214]  $R^{2-9}$  es independiente  $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$ ,  $C_1-C_7$  alquilo o  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo;
- [0215]  $R^{2-9-2}$  y  $R^{2-9-3}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo.
- [0216] En cierto esquema:
- [0217]  $L$  es " $C_3-C_{20}$  cicloalquilo sustituido por un  $R^3$ ",  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo o " $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo sustituido por un  $R^4$ ";
- [0218]  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente  $-NR^{2-1}R^{2-2}$  o " $C_1-C_7$  alquilo opcionalmente sustituido con un  $R^{2-9}$ ";
- [0219]  $R^{2-1}$  y  $R^{2-2}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0220]  $R^{2-9}$  es independiente  $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$  o  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo;
- [0221]  $R^{2-9-2}$  y  $R^{2-9-3}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo.
- [0222] En cierto esquema:  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente  $-NR^{2-1}R^{2-2}$ ,  $R^{2-1}$  y  $R^{2-2}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1-C_7$  alquilo o  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo.
- [0223] En cierto esquema:  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente  $-NR^{2-1}R^{2-2}$ ,  $R^{2-1}$  y  $R^{2-2}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo.

- [0224] En cierto esquema: L es C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> cicloalquilo o "C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> cicloalquilo sustituido con uno o dos R<sup>3</sup>".
- [0225] En cierto esquema: L es C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> cicloalquilo sustituido con uno o dos R<sup>3</sup>; R<sup>3</sup> es independiente -NR<sup>2-1</sup>R<sup>2-2</sup> o "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo opcionalmente sustituido con un R<sup>2-9</sup>"; R<sup>2-1</sup> y R<sup>2-2</sup> son independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo; R<sup>2-9</sup> es independiente -NR<sup>2-9-2</sup>R<sup>2-9-3</sup> o C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo; R<sup>2-9-2</sup> y R<sup>2-9-3</sup> son independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo".
- [0226] En cierto esquema, L es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo o "C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo sustituido con uno o dos R<sup>4</sup>"; el C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo espiro.
- [0227] En cierto esquema, L es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo o "C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo sustituido por un R<sup>4</sup>"; el C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo espiro; R<sup>4</sup> es independiente -NR<sup>2-1</sup>R<sup>2-2</sup>, o "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo opcionalmente sustituido con un R<sup>2-9</sup>"; R<sup>2-1</sup> y R<sup>2-2</sup> son independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo; R<sup>2-9</sup> es independiente -NR<sup>2-9-2</sup>R<sup>2-9-3</sup> o C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo; R<sup>2-9-2</sup> y R<sup>2-9-3</sup> son independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo.
- [0228] En cierto esquema, L es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo o "C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo sustituido con uno o dos R<sup>4</sup>"; el C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo fusionado.
- [0229] En cierto esquema, L es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo o "C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo sustituido por un R<sup>4</sup>"; el C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo fusionado; R<sup>4</sup> es independiente -NR<sup>2-1</sup>R<sup>2-2</sup> o "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo opcionalmente sustituido con un R<sup>2-9</sup>"; R<sup>2-1</sup> y R<sup>2-2</sup> son independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo; R<sup>2-9</sup> es independiente -NR<sup>2-9-2</sup>R<sup>2-9-3</sup> o C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo; R<sup>2-9-2</sup> y R<sup>2-9-3</sup> son independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo.
- [0230] En cierto esquema, L es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo o "C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo sustituido con uno o dos R<sup>4</sup>"; el C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo puenteado.
- [0231] En cierto esquema, L es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo o "C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo sustituido por un R<sup>4</sup>"; el C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo puenteado; R<sup>4</sup> es independiente -NR<sup>2-1</sup>R<sup>2-2</sup>, o "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo opcionalmente sustituido con un R<sup>2-9</sup>"; R<sup>2-1</sup> y R<sup>2-2</sup> son independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo; R<sup>2-9</sup> es independiente -NR<sup>2-9-2</sup>R<sup>2-9-3</sup> o C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo; R<sup>2-9-2</sup> y R<sup>2-9-3</sup> son independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo.
- [0232] En cierto esquema, L es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>2</sup>.
- [0233] En cierto esquema:
- [0234] R<sup>1</sup> es hidrógeno o metilo;
- [0235] n es 1 o 2;
- [0236] L es - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>2</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> cicloalquilo, "C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> cicloalquilo sustituido con uno o dos R<sup>3</sup>", C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo o "C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo sustituido con uno o dos R<sup>4</sup>";
- [0237] m es 1, 2, 3 o 4;
- [0238] R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente -CN, -NR<sup>2-1</sup>R<sup>2-2</sup>, - (C = O) R<sup>2-3</sup>, - (C = NR<sup>2-4</sup>) R<sup>2-5</sup>, -S (=O)<sub>2</sub>R<sup>2-6</sup>, -OR<sup>2-7</sup> o "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R<sup>2-9</sup>;
- [0239] R<sup>2-1</sup> y R<sup>2-2</sup> son independientemente hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, o C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo;
- [0240] R<sup>2-3</sup> es independiente -NR<sup>2-3-1</sup>R<sup>2-3-2</sup>, -OR<sup>2-3-3</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo o C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo;
- [0241] R<sup>2-3-1</sup> y R<sup>2-3-2</sup> son independientemente hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo;
- [0242] R<sup>2-3-3</sup> es independientemente hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo;
- [0243] R<sup>2-4</sup> es independientemente hidrógeno, -CN o -OR<sup>2-4-1</sup>;

- [0244]  $R^{2-4-1}$  es independientemente hidrógeno o  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0245]  $R^{2-5}$  es independiente  $-NR^{2-5-1}R^{2-5-2}$  o  $C_1-C_7$  cicloalquilo;
- [0246]  $R^{2-5-1}$  y  $R^{2-5-2}$  son independientemente hidrógeno o  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0247]  $R^{2-6}$  es independiente  $-NR^{2-6-1}R^{2-6-2}$ ;
- [0248]  $R^{2-6-1}$  y  $R^{2-6-2}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1-C_7$  alquilo,  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo;
- [0249]  $R^{2-9}$  es independiente  $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$ , halógeno, ciano,  $-(C=O)R^{2-9-5}$ ,  $-S(=O)_2R^{2-9-8}$ ,  $C_1-C_7$  alquilo,  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo;
- [0250]  $R^{2-9-2}$  y  $R^{2-9-3}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0251]  $R^{2-9-5}$  es independientemente hidrógeno,  $-NR^{2-9-5-1}R^{2-9-5-2}$ ,  $-OR^{2-9-5-3}$  o  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0252]  $R^{2-9-5-1}$ ,  $R^{2-9-5-2}$  y  $R^{2-9-5-3}$  son independientemente hidrógeno o  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0253]  $R^{2-9-8}$  es independiente  $-NR^{2-9-8-1}R^{2-9-8-2}$ ;
- [0254]  $R^{2-9-8-1}$  y  $R^{2-9-8-2}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1-C_7$  alquilo,  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo.
- [0255] En cierto esquema:
- [0256]  $R^1$  es hidrógeno o metilo;
- [0257]  $n$  es 1 o 2;
- [0258]  $L$  es  $-(CH_2)_m-R^2$ , " $C_3-C_{20}$  cicloalquilo sustituido por un  $R^3$ ",  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo o " $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo sustituido por un  $R^4$ ";  $m$  es 1 o 2, y también puede ser 3;
- [0259]  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente  $-NR^{2-1}R^{2-2}$ ,  $-(C=O)R^{2-3}$  o " $C_1-C_7$  alquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo" opcionalmente sustituido con un  $R^{2-9}$ ;
- [0260]  $R^{2-1}$  y  $R^{2-2}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0261]  $R^{2-3}$  es independientemente  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo;
- [0262]  $R^{2-9}$  es independiente  $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$ ,  $C_1-C_7$  alquilo o  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo;
- [0263]  $R^{2-9-2}$  y  $R^{2-9-3}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo.
- [0264] En cierto esquema:
- [0265]  $R^1$  es hidrógeno o metilo;
- [0266]  $n$  es 1 o 2;
- [0267]  $L$  es " $C_3-C_{20}$  cicloalquilo sustituido por un  $R^3$ ",  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo o " $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo sustituido por un  $R^4$ ";
- [0268]  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente  $-NR^{2-1}R^{2-2}$  o " $C_1-C_7$  alquilo opcionalmente sustituido con un  $R^{2-9}$ ";
- [0269]  $R^{2-1}$  y  $R^{2-2}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0270]  $R^{2-9}$  es independiente  $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$  o  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo;
- [0271]  $R^{2-9-2}$  y  $R^{2-9-3}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo.
- [0272] En cierto esquema:
- [0273]  $R^1$  es hidrógeno o metilo;
- [0274]  $n$  es 1 o 2;

- [0275] L es  $-(CH_2)_m-R^2$ , " $C_3-C_{20}$  cicloalquilo sustituido con uno o dos  $R^3$ " o " $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo sustituido con uno o dos  $R^4$ ";
- [0276] m es 1, 2, 3 o 4;
- [0277]  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientes  $-NR^{2-1}R^{2-2}$ ;
- [0278]  $R^{2-1}$  y  $R^{2-2}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1-C_7$  alquilo, o  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo.
- [0279] En cierto esquema:
- [0280]  $R^1$  es hidrógeno o metilo;
- [0281] n es 1 o 2;
- [0282] L es  $-(CH_2)_m-R^2$ , " $C_3-C_{20}$  cicloalquilo sustituido por un  $R^3$ ", " $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo sustituido por un  $R^4$ "; m es 1 o 2 y también puede ser 3;
- [0283]  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientes  $-NR^{2-1}R^{2-2}$ ;
- [0284]  $R^{2-1}$  y  $R^{2-2}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo.
- [0285] En cierto esquema:
- [0286]  $R^1$  es hidrógeno o metilo;
- [0287] n es 1 o 2;
- [0288] L es " $C_3-C_{20}$  cicloalquilo sustituido por un  $R^3$ " o " $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo sustituido por un  $R^4$ ";
- [0289]  $R^3$  y  $R^4$  son independientes  $-NR^{2-1}R^{2-2}$ ;
- [0290]  $R^{2-1}$  y  $R^{2-2}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo.
- [0291] En cierto esquema:
- [0292]  $R^1$  es hidrógeno o metilo;
- [0293] n es 1 o 2;
- [0294] L es  $C_3-C_{20}$  cicloalquilo o " $C_3-C_{20}$  cicloalquilo sustituido con uno o dos  $R^3$ ";
- [0295]  $R^3$  es independientemente  $-CN$ ,  $-NR^{2-1}R^{2-2}$ ,  $-(C=O)R^{2-3}$ ,  $-(C=NR^{2-4})R^{2-5}$ ,  $-S(=O)_2R^{2-6}$ ,  $-OR^{2-7}$  o " $C_1-C_7$  alquilo,  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo,  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo o  $C_1-C_7$  heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres  $R^{2-9}$ ;
- [0296]  $R^{2-1}$  y  $R^{2-2}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1-C_7$  alquilo o  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo;
- [0297]  $R^{2-3}$  es independiente  $-NR^{2-3-1}R^{2-3-2}$ ,  $-OR^{2-3-3}$ ,  $C_1-C_7$  alquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo;
- [0298]  $R^{2-3-1}$  y  $R^{2-3-2}$  son independientemente hidrógeno o  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0299]  $R^{2-3-3}$  es independientemente hidrógeno o  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0300]  $R^{2-4}$  es independientemente hidrógeno,  $-CN$  o  $-OR^{2-4-1}$ ;
- [0301]  $R^{2-4-1}$  es independientemente hidrógeno o  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0302]  $R^{2-5}$  es independiente  $-NR^{2-5-1}R^{2-5-2}$  o  $C_1-C_7$  cicloalquilo;
- [0303]  $R^{2-5-1}$  y  $R^{2-5-2}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0304]  $R^{2-6}$  es independiente  $-NR^{2-6-1}R^{2-6-2}$ ;
- [0305]  $R^{2-6-1}$  y  $R^{2-6-2}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1-C_7$  alquilo,  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo;
- [0306]  $R^{2-9}$  es independiente  $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$ , halógeno, ciano,  $-(C=O)R^{2-9-5}$ ,  $-S(=O)_2R^{2-9-8}$ ,  $C_1-C_7$  alquilo,  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo;

- [0307]  $R^{2-9-2}$  y  $R^{2-9-3}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0308]  $R^{2-9-5}$  es independientemente hidrógeno,  $-NR^{2-9-5-1}R^{2-9-5-2}$ ,  $-OR^{2-9-5-3}$  o  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0309]  $R^{2-9-5-1}$ ,  $R^{2-9-5-2}$  y  $R^{2-9-5-3}$  son independientemente hidrógeno o  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0310]  $R^{2-9-8}$  es independiente  $-NR^{2-9-8-1}R^{2-9-8-2}$ ;
- [0311]  $R^{2-9-8-1}$  y  $R^{2-9-8-2}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1-C_7$  alquilo,  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo.
- [0312] En cierto esquema:
- [0313]  $R^1$  es hidrógeno o metilo;
- [0314] n es 1 o 2;
- [0315] L es  $C_3-C_{20}$  cicloalquilo sustituido por un  $R^3$ ;
- [0316]  $R^3$  es independiente  $-NR^{2-1}R^{2-2}$ ,  $-(C=O)R^{2-3}$  o " $C_1-C_7$  alquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo" opcionalmente sustituido con un  $R^{2-9}$ ;
- [0317]  $R^{2-1}$  y  $R^{2-2}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0318]  $R^{2-3}$  es independientemente  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo;
- [0319]  $R^{2-9}$  es independiente  $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$ ,  $C_1-C_7$  alquilo o  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo;
- [0320]  $R^{2-9-2}$  y  $R^{2-9-3}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo.
- [0321] En cierto esquema:
- [0322]  $R^1$  es hidrógeno o metilo;
- [0323] n es 1 o 2;
- [0324] L es  $C_3-C_{20}$  cicloalquilo sustituido por un  $R^3$ ;
- [0325]  $R^3$  es independiente  $-NR^{2-1}R^{2-2}$  o " $C_1-C_7$  alquilo opcionalmente sustituido con un  $R^{2-9}$ ";
- [0326]  $R^{2-1}$  y  $R^{2-2}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0327]  $R^{2-9}$  es independiente  $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$  o  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo;
- [0328]  $R^{2-9-2}$  y  $R^{2-9-3}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo.
- [0329] En cierto esquema:
- [0330]  $R^1$  es hidrógeno o metilo;
- [0331] n es 1 o 2;
- [0332] L es  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo o " $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo sustituido con uno o dos  $R^4$ "; el  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo es  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo espiro;
- [0333]  $R^4$  es independientemente  $-CN$ ,  $-NR^{2-1}R^{2-2}$ ,  $-(C=O)R^{2-3}$ ,  $-(C=NR^{2-4})R^{2-5}$ ,  $-S(=O)_2R^{2-6}$ ,  $-OR^{2-7}$  o " $C_1-C_7$  alquilo,  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo,  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo o  $C_1-C_7$  heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres  $R^{2-9}$ ;
- [0334]  $R^{2-1}$  y  $R^{2-2}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1-C_7$  alquilo, o  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo;
- [0335]  $R^{2-3}$  es independiente  $-NR^{2-3-1}R^{2-3-2}$ ,  $-OR^{2-3-3}$ ,  $C_1-C_7$  alquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo;
- [0336]  $R^{2-3-1}$  y  $R^{2-3-2}$  son independientemente hidrógeno o  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0337]  $R^{2-3-3}$  es independientemente hidrógeno o  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0338]  $R^{2-4}$  es independientemente hidrógeno,  $-CN$  o  $-OR^{2-4-1}$ ;
- [0339]  $R^{2-4-1}$  es independientemente hidrógeno o  $C_1-C_7$  alquilo;

- [0340]  $R^{2-5}$  es independiente  $-NR^{2-5-1}R^{2-5-2}$  o  $C_1-C_7$  cicloalquilo;
- [0341]  $R^{2-5-1}$  y  $R^{2-5-2}$  son independientemente hidrógeno o  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0342]  $R^{2-6}$  es independiente  $-NR^{2-6-1}R^{2-6-2}$ ;
- [0343]  $R^{2-6-1}$  y  $R^{2-6-2}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1-C_7$  alquilo,  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo;
- [0344]  $R^{2-9}$  es independiente  $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$ , halógeno, ciano,  $-(C=O)R^{2-9-5}$ ,  $-S(=O)_2R^{2-9-8}$ ,  $C_1-C_7$  alquilo,  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo;
- [0345]  $R^{2-9-2}$  y  $R^{2-9-3}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0346]  $R^{2-9-5}$  es independientemente hidrógeno,  $-NR^{2-9-5-1}R^{2-9-5-2}$ ,  $-OR^{2-9-5-3}$  o  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0347]  $R^{2-9-5-1}$ ,  $R^{2-9-5-2}$  y  $R^{2-9-5-3}$  son independientemente hidrógeno o  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0348]  $R^{2-9-8}$  es independiente  $-NR^{2-9-8-1}R^{2-9-8-2}$ ;
- [0349]  $R^{2-9-8-1}$  y  $R^{2-9-8-2}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1-C_7$  alquilo,  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo.
- [0350] En cierto esquema:
- [0351]  $R^1$  es hidrógeno o metilo;
- [0352]  $n$  es 1 o 2;
- [0353]  $L$  es  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo o " $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo sustituido por un  $R^{4''}$ "; el  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo es  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo espiro;
- [0354]  $R^4$  es independiente  $-NR^{2-1}R^{2-2}$ ,  $-(C=O)R^{2-3}$  o " $C_1-C_7$  alquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo" opcionalmente sustituido con un  $R^{2-9}$ ;
- [0355]  $R^{2-1}$  y  $R^{2-2}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0356]  $R^{2-3}$  es independientemente  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo;
- [0357]  $R^{2-9}$  es independiente  $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$ ,  $C_1-C_7$  alquilo o  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo;
- [0358]  $R^{2-9-2}$  y  $R^{2-9-3}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo.
- [0359] En cierto esquema:
- [0360]  $R^1$  es hidrógeno o metilo;
- [0361]  $n$  es 1 o 2;
- [0362]  $L$  es  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo o " $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo sustituido por un  $R^{4''}$ "; el  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo es  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo espiro;
- [0363]  $R^4$  es independiente  $-NR^{2-1}R^{2-2}$  o " $C_1-C_7$  alquilo opcionalmente sustituido con un  $R^{2-9''}$ ";
- [0364]  $R^{2-1}$  y  $R^{2-2}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0365]  $R^{2-9}$  es independiente  $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$  o  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo;
- [0366]  $R^{2-9-2}$  y  $R^{2-9-3}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo.
- [0367] En cierto esquema:
- [0368]  $R^1$  es hidrógeno o metilo;
- [0369]  $n$  es 1 o 2;
- [0370]  $L$  es  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo o " $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo sustituido con uno o dos  $R^{4''}$ "; el  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo es  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo fusionado;

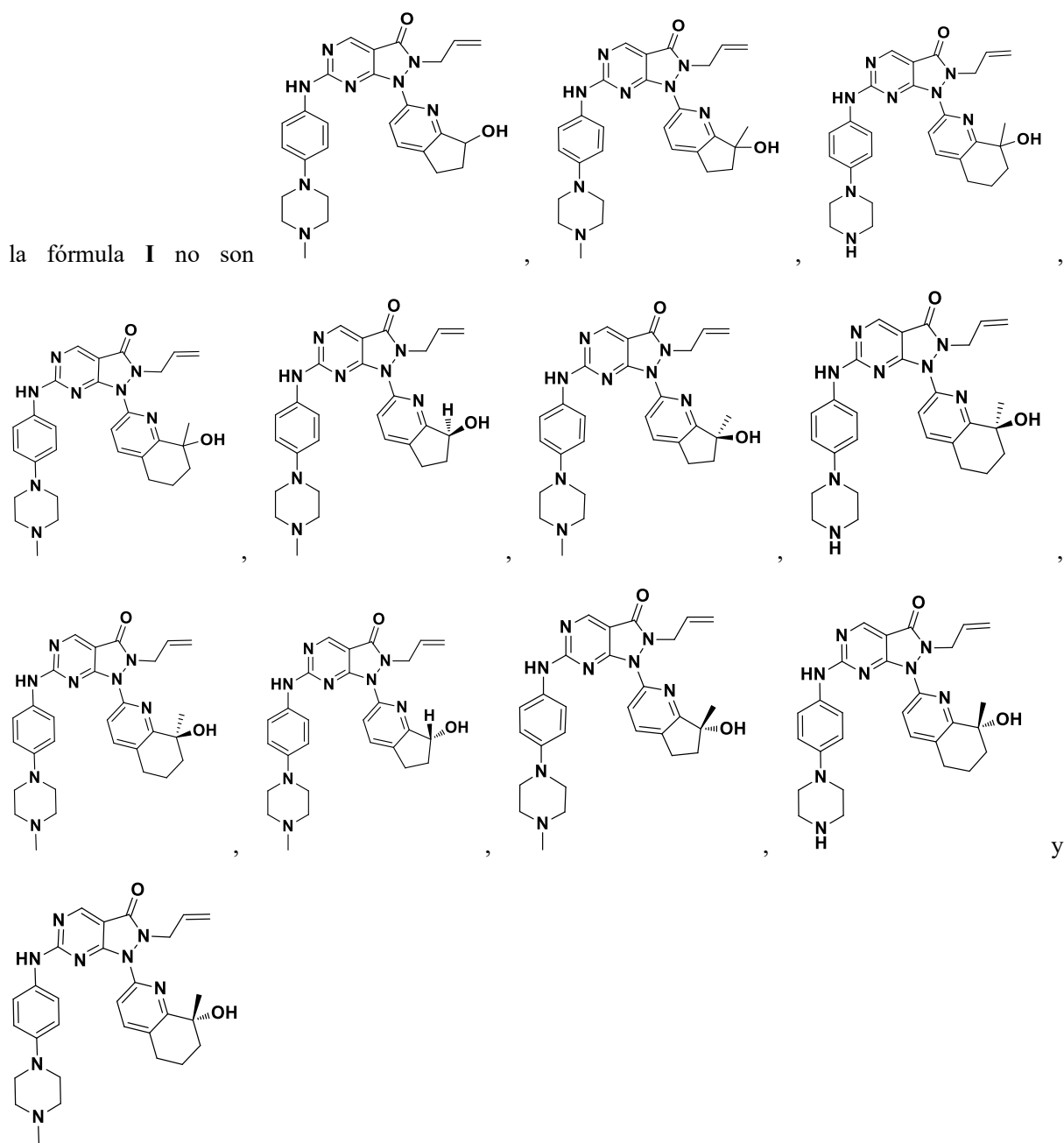
- [0371]  $R^4$  es independientemente  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NR}^{2-1}\text{R}^{2-2}$ ,  $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{2-3}$ ,  $-(\text{C}=\text{NR}^{2-4})\text{R}^{2-5}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{2-6}$ ,  $-\text{OR}^{2-7}$  o "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres  $\text{R}^{2-9}$ ;
- [0372]  $\text{R}^{2-1}$  y  $\text{R}^{2-2}$  son independientemente hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, o C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo;
- [0373]  $\text{R}^{2-3}$  es independiente  $-\text{NR}^{2-3-1}\text{R}^{2-3-2}$ ,  $-\text{OR}^{2-3-3}$ , C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo o C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo;
- [0374]  $\text{R}^{2-3-1}$  y  $\text{R}^{2-3-2}$  son independientemente hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo;
- [0375]  $\text{R}^{2-3-3}$  es independientemente hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo;
- [0376]  $\text{R}^{2-4}$  es independientemente hidrógeno,  $-\text{CN}$  o  $-\text{OR}^{2-4-1}$ ;
- [0377]  $\text{R}^{2-4-1}$  es independientemente hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo;
- [0378]  $\text{R}^{2-5}$  es independiente  $-\text{NR}^{2-5-1}\text{R}^{2-5-2}$  o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilo;
- [0379]  $\text{R}^{2-5-1}$  y  $\text{R}^{2-5-2}$  son independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo;
- [0380]  $\text{R}^{2-6}$  es independiente  $-\text{NR}^{2-6-1}\text{R}^{2-6-2}$ ;
- [0381]  $\text{R}^{2-6-1}$  y  $\text{R}^{2-6-2}$  son independientemente hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo o C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo;
- [0382]  $\text{R}^{2-9}$  es independiente  $-\text{NR}^{2-9-2}\text{R}^{2-9-3}$ , halógeno, ciano,  $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{2-9-5}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{2-9-8}$ , C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo o C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo;
- [0383]  $\text{R}^{2-9-2}$  y  $\text{R}^{2-9-3}$  son independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo;
- [0384]  $\text{R}^{2-9-5}$  es independientemente hidrógeno,  $-\text{NR}^{2-9-5-1}\text{R}^{2-9-5-2}$ ,  $-\text{OR}^{2-9-5-3}$  o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo;
- [0385]  $\text{R}^{2-9-5-1}$ ,  $\text{R}^{2-9-5-2}$  y  $\text{R}^{2-9-5-3}$  son independientemente hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo;
- [0386]  $\text{R}^{2-9-8}$  es independiente  $-\text{NR}^{2-9-8-1}\text{R}^{2-9-8-2}$ ;
- [0387]  $\text{R}^{2-9-8-1}$  y  $\text{R}^{2-9-8-2}$  son independientemente hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo o C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo.
- [0388] En cierto esquema:
- [0389]  $\text{R}^1$  es hidrógeno o metilo;
- [0390] n es 1 o 2;
- [0391] L es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo o "C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo sustituido por un  $\text{R}^{4''}$ "; el C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo fusionado;
- [0392]  $\text{R}^4$  es independiente  $-\text{NR}^{2-1}\text{R}^{2-2}$ ,  $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{2-3}$  o "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo o C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo" opcionalmente sustituido con un  $\text{R}^{2-9}$ ;
- [0393]  $\text{R}^{2-1}$  y  $\text{R}^{2-2}$  son independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo;
- [0394]  $\text{R}^{2-3}$  es independientemente C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo;
- [0395]  $\text{R}^{2-9}$  es independiente  $-\text{NR}^{2-9-2}\text{R}^{2-9-3}$ , C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo o C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo;
- [0396]  $\text{R}^{2-9-2}$  y  $\text{R}^{2-9-3}$  son independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo.
- [0397] En cierto esquema:
- [0398]  $\text{R}^1$  es hidrógeno o metilo;
- [0399] n es 1 o 2;
- [0400] L es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo o "C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo sustituido por un  $\text{R}^{4''}$ "; el C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo es C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo fusionado;

- [0401]  $R^4$  es independiente  $-NR^{2-1}R^{2-2}$  o " $C_1-C_7$  alquilo opcionalmente sustituido con un  $R^{2-9}$ ";
- [0402]  $R^{2-1}$  y  $R^{2-2}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0403]  $R^{2-9}$  es independiente  $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$  o  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo;
- [0404]  $R^{2-9-2}$  y  $R^{2-9-3}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo.
- [0405] En cierto esquema:
- [0406]  $R^1$  es hidrógeno o metilo;
- [0407]  $n$  es 1 o 2;
- [0408]  $L$  es  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo o " $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo sustituido con uno o dos  $R^{4''}$ "; el  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo es  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo puenteado;
- [0409]  $R^4$  es independientemente  $-CN$ ,  $-NR^{2-1}R^{2-2}$ ,  $-(C=O)R^{2-3}$ ,  $-(C=NR^{2-4})R^{2-5}$ ,  $-S(=O)_2R^{2-6}$ ,  $-OR^{2-7}$  o " $C_1-C_7$  alquilo,  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo,  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo o  $C_1-C_7$  heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres  $R^{2-9}$ ;
- [0410]  $R^{2-1}$  y  $R^{2-2}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1-C_7$  alquilo, o  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo;
- [0411]  $R^{2-3}$  es independiente  $-NR^{2-3-1}R^{2-3-2}$ ,  $-OR^{2-3-3}$ ,  $C_1-C_7$  alquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo;
- [0412]  $R^{2-3-1}$  y  $R^{2-3-2}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0413]  $R^{2-3-3}$  es independientemente hidrógeno o  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0414]  $R^{2-4}$  es independientemente hidrógeno,  $-CN$  o  $-OR^{2-4-1}$ ;
- [0415]  $R^{2-4-1}$  es independientemente hidrógeno o  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0416]  $R^{2-5}$  es independiente  $-NR^{2-5-1}R^{2-5-2}$  o  $C_1-C_7$  cicloalquilo;
- [0417]  $R^{2-5-1}$  y  $R^{2-5-2}$  son independientemente hidrógeno o  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0418]  $R^{2-6}$  es independiente  $-NR^{2-6-1}R^{2-6-2}$ ;
- [0419]  $R^{2-6-1}$  y  $R^{2-6-2}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1-C_7$  alquilo,  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo;
- [0420]  $R^{2-9}$  es independiente  $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$ , halógeno, ciano,  $-(C=O)R^{2-9-5}$ ,  $-S(=O)_2R^{2-9-8}$ ,  $C_1-C_7$  alquilo,  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo;
- [0421]  $R^{2-9-2}$  y  $R^{2-9-3}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0422]  $R^{2-9-5}$  es independientemente hidrógeno,  $-NR^{2-9-5-1}R^{2-9-5-2}$ ,  $-OR^{2-9-5-3}$  o  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0423]  $R^{2-9-5-1}$ ,  $R^{2-9-5-2}$  y  $R^{2-9-5-3}$  son independientemente hidrógeno o  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0424]  $R^{2-9-8}$  es independiente  $-NR^{2-9-8-1}R^{2-9-8-2}$ ;
- [0425]  $R^{2-9-8-1}$  y  $R^{2-9-8-2}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1-C_7$  alquilo,  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo.
- [0426] En cierto esquema:
- [0427]  $R^1$  es hidrógeno o metilo;
- [0428]  $n$  es 1 o 2;
- [0429]  $L$  es  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo o " $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo sustituido por un  $R^{4''}$ "; el  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo es  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo puenteado;
- [0430]  $R^4$  es independiente  $-NR^{2-1}R^{2-2}$ ,  $-(C=O)R^{2-3}$  o " $C_1-C_7$  alquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo" opcionalmente sustituido con un  $R^{2-9}$ ;

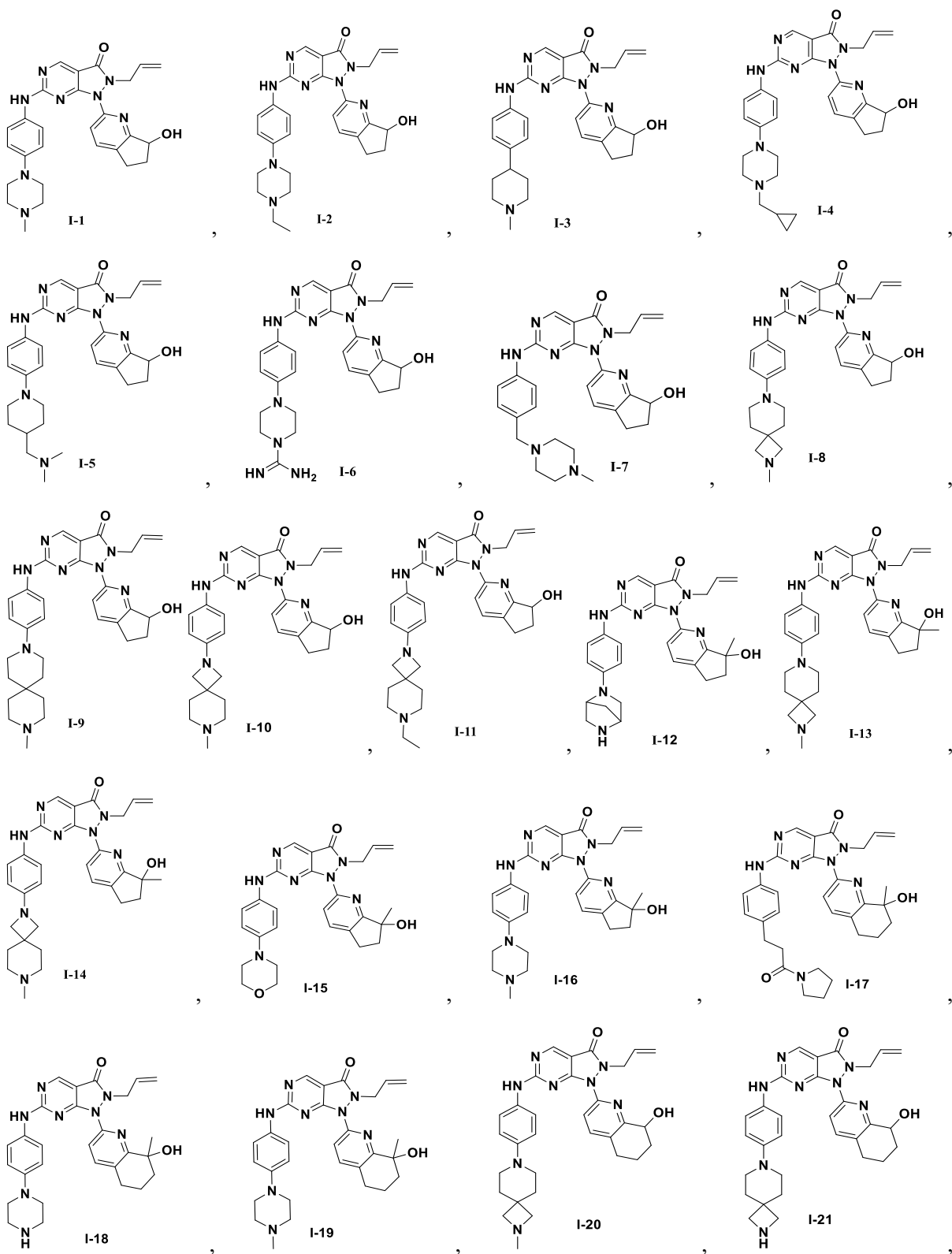
- [0431]  $R^{2-1}$  y  $R^{2-2}$  son independientemente  $C_1$ - $C_7$  alquilo;
- [0432]  $R^{2-3}$  es independientemente  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo;
- [0433]  $R^{2-9}$  es independiente  $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$ ,  $C_1$ - $C_7$  alquilo o  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo;
- [0434]  $R^{2-9-2}$  y  $R^{2-9-3}$  son independientemente  $C_1$ - $C_7$  alquilo.
- [0435] En cierto esquema:
- [0436]  $R^1$  es hidrógeno o metilo;
- [0437] n es 1 o 2;
- [0438] L es  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo o " $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo sustituido por un  $R^{4''}$ "; el  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo es  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo puenteado;
- [0439]  $R^4$  es independiente  $-NR^{2-1}R^{2-2}$  o " $C_1$ - $C_7$  alquilo opcionalmente sustituido con un  $R^{2-9''}$ ";
- [0440]  $R^{2-1}$  y  $R^{2-2}$  son independientemente  $C_1$ - $C_7$  alquilo;
- [0441]  $R^{2-9}$  es independiente  $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$  o  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo;
- [0442]  $R^{2-9-2}$  y  $R^{2-9-3}$  son independientemente  $C_1$ - $C_7$  alquilo.
- [0443] En cierto esquema:
- [0444]  $R^1$  es hidrógeno o metilo;
- [0445] n es 1 o 2;
- [0446] L es  $(CH_2)_m-R^2$ ;
- [0447] m es 1, 2, 3 o 4;
- [0448]  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente  $-CN$ ,  $-NR^{2-1}R^{2-2}$ ,  $-(C=O)R^{2-3}$ ,  $-(C=NR^{2-4})R^{2-5}$ ,  $-S(=O)_2R^{2-6}$ ,  $-OR^{2-7}$  o " $C_1$ - $C_7$  alquilo,  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo,  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo o  $C_1$ - $C_7$  heteroarilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres  $R^{2-9}$ ;
- [0449]  $R^{2-1}$  y  $R^{2-2}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1$ - $C_7$  alquilo, o  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo;
- [0450]  $R^{2-3}$  es independiente  $-NR^{2-3-1}R^{2-3-2}$ ,  $-OR^{2-3-3}$ ,  $C_1$ - $C_7$  alquilo o  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo;
- [0451]  $R^{2-3-1}$  y  $R^{2-3-2}$  son independientemente hidrógeno o  $C_1$ - $C_7$  alquilo;
- [0452]  $R^{2-3-3}$  es independientemente hidrógeno o  $C_1$ - $C_7$  alquilo;
- [0453]  $R^{2-4}$  es independientemente hidrógeno,  $-CN$  o  $-OR^{2-4-1}$ ;
- [0454]  $R^{2-4-1}$  es independientemente hidrógeno o  $C_1$ - $C_7$  alquilo;
- [0455]  $R^{2-5}$  es independiente  $-NR^{2-5-1}R^{2-5-2}$  o  $C_1$ - $C_7$  cicloalquilo;
- [0456]  $R^{2-5-1}$  y  $R^{2-5-2}$  son independientemente hidrógeno o  $C_1$ - $C_7$  alquilo;
- [0457]  $R^{2-6}$  es independiente  $-NR^{2-6-1}R^{2-6-2}$ ;
- [0458]  $R^{2-6-1}$  y  $R^{2-6-2}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1$ - $C_7$  alquilo,  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo o  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo;
- [0459]  $R^{2-9}$  es independiente  $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$ , halógeno, ciano,  $-(C=O)R^{2-9-5}$ ,  $-S(=O)_2R^{2-9-8}$ ,  $C_1$ - $C_7$  alquilo,  $C_3$ - $C_{14}$  cicloalquilo o  $C_3$ - $C_{14}$  heterocicloalquilo;
- [0460]  $R^{2-9-2}$  y  $R^{2-9-3}$  son independientemente  $C_1$ - $C_7$  alquilo;
- [0461]  $R^{2-9-5}$  es independientemente hidrógeno,  $-NR^{2-9-5-1}R^{2-9-5-2}$ ,  $-OR^{2-9-5-3}$  o  $C_1$ - $C_7$  alquilo;
- [0462]  $R^{2-9-5-1}$ ,  $R^{2-9-5-2}$  y  $R^{2-9-5-3}$  son independientemente hidrógeno o  $C_1$ - $C_7$  alquilo;
- [0463]  $R^{2-9-8}$  es independiente  $-NR^{2-9-8-1}R^{2-9-8-2}$ ;

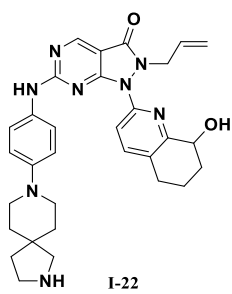
- [0464]  $R^{2-9-8-1}$  y  $R^{2-9-8-2}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1-C_7$  alquilo,  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo.
- [0465] En cierto esquema:
- [0466]  $R^1$  es hidrógeno o metilo;
- [0467]  $n$  es 1 o 2;
- [0468]  $L$  es  $(CH_2)_m-R^2$ ;  $m$  es 1 o 2 y también puede ser 3.
- [0469]  $R^2$  es independiente  $-NR^{2-1}R^{2-2}$ ,  $-(C=O)R^{2-3}$  o " $C_1-C_7$  alquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo" opcionalmente sustituido con un  $R^{2-9}$ ;
- [0470]  $R^{2-1}$  y  $R^{2-2}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0471]  $R^{2-3}$  es independientemente  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo;
- [0472]  $R^{2-9}$  es independiente  $-NR^{2-9-2}R^{2-9-3}$ ,  $C_1-C_7$  alquilo o  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo;
- [0473]  $R^{2-9-2}$  y  $R^{2-9-3}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo.
- [0474] En cierto esquema,
- [0475]  $R^1$  es hidrógeno o metilo;
- [0476]  $n$  es 1 o 2;
- [0477]  $L$  es  $-(CH_2)_m-R^2$ , " $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo fusionado sustituido con uno o dos  $R^{4''}$ " o " $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo espiro sustituido con uno o dos  $R^{4''}$ ";
- [0478] cuando  $L$  es  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo fusionado, el  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo fusionado es  $C_5-C_{14}$  heterocicloalquilo fusionado;
- [0479] cuando  $L$  es  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo espiro, el  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo espiro es  $C_5-C_{14}$  heterocicloalquilo espiro;
- [0480]  $R^2$  es  $-NR^{2-1}R^{2-2}$ ;
- [0481]  $R^4$  es  $-NR^{2-1}R^{2-2}$  o " $C_1-C_7$  alquilo,  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres  $R^{2-9}$ .
- [0482] En cierto esquema,
- [0483]  $R^1$  es hidrógeno;
- [0484]  $n$  es 1;
- [0485]  $L$  es  $-(CH_2)_m-R^2$ , " $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo fusionado sustituido con uno o dos  $R^{4''}$ " o " $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo espiro sustituido con uno o dos  $R^{4''}$ ";
- [0486] cuando  $L$  es  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo fusionado, el  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo fusionado es  $C_5-C_{14}$  heterocicloalquilo fusionado;
- [0487] cuando  $L$  es  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo espiro, el  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo espiro es  $C_5-C_{14}$  heterocicloalquilo espiro;
- [0488]  $R^2$  es  $-NR^{2-1}R^{2-2}$ ;
- [0489]  $R^4$  es  $-NR^{2-1}R^{2-2}$  o " $C_1-C_7$  alquilo,  $C_3-C_{14}$  cicloalquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo" opcionalmente sustituido con uno, dos o tres  $R^{2-9}$ ;
- [0490]  $R^{2-1}$  y  $R^{2-2}$  son independientemente  $C_1-C_7$  alquilo;
- [0491]  $R^{2-9}$  es independientemente  $C_1-C_7$  alquilo o  $C_3-C_{14}$  heterocicloalquilo.

[0492] En un cierto esquema, los compuestos de pirimidina fusionada con pirazolona representados por

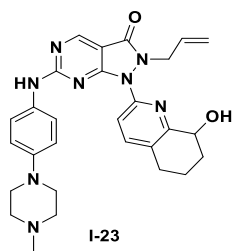


[0493] En un cierto esquema, en el compuesto de pirimidina fusionada con pirazolona representado por la fórmula I, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el compuesto de pirimidina fusionado con pirazolona representado por la fórmula I es cualquiera de las siguientes estructuras:

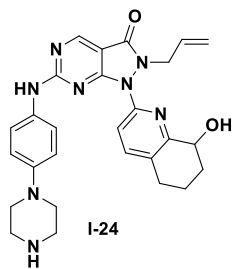




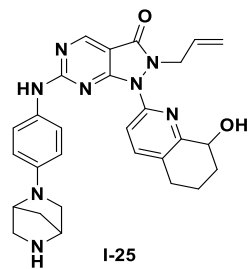
I-22



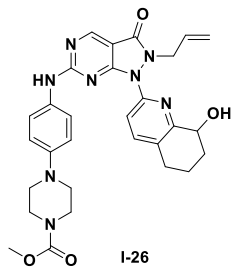
1-23



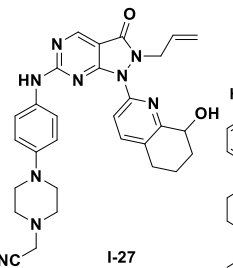
I-24



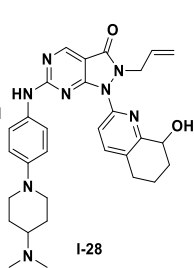
I-25



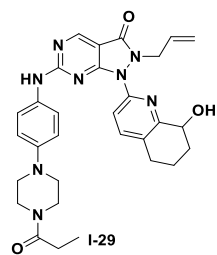
I-26



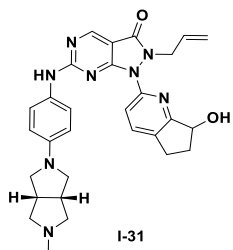
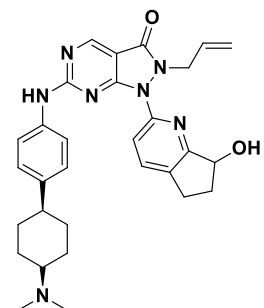
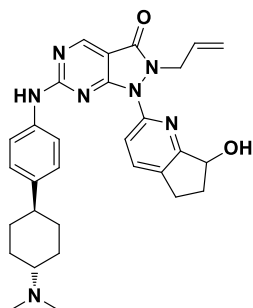
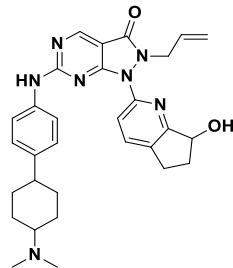
1-27



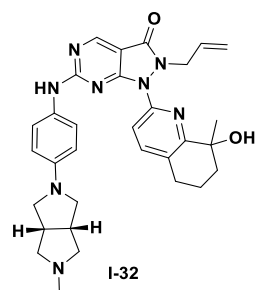
I-28



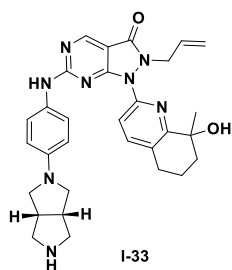
I-29



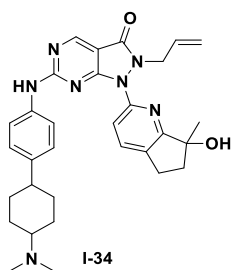
I-31



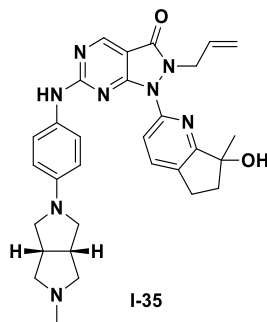
I-32



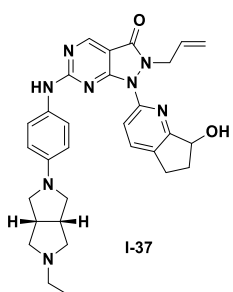
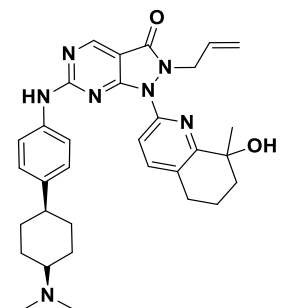
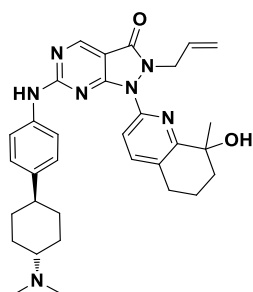
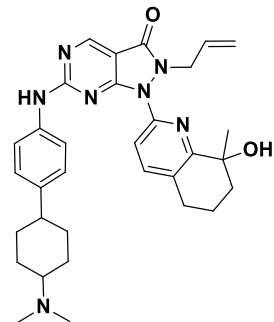
I-33



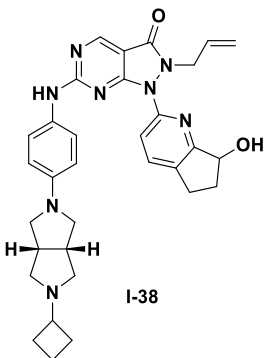
I-34



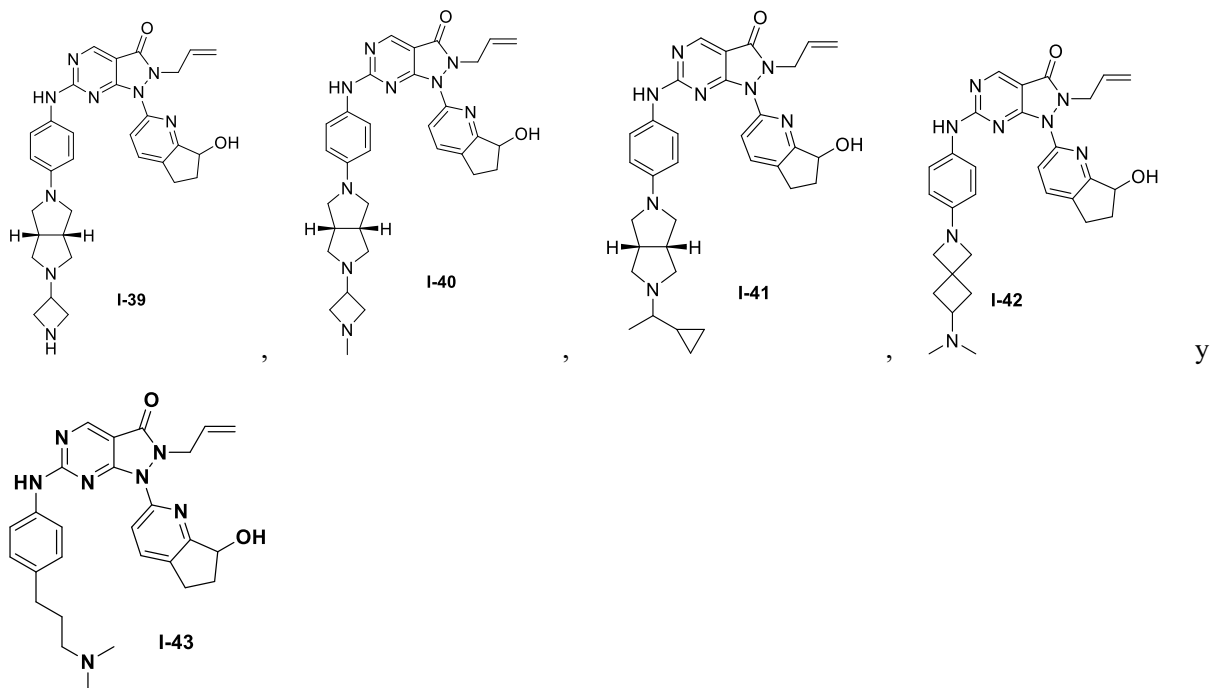
**I-35**



I-37



I-38

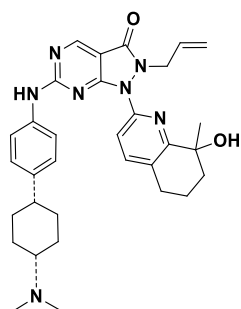


[0494] En un cierto esquema, en el compuesto de pirimidina fusionada con pirazolona representado por la fórmula I, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el compuesto de pirimidina fusionada con pirazolona representado por la fórmula I es cualquiera de los siguientes compuestos:

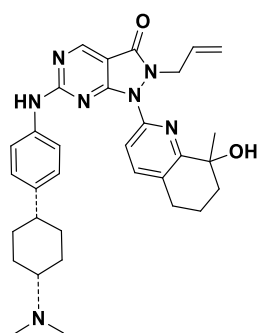
[0495] (I-30-1) con un tiempo de retención de 9,66 min en las siguientes condiciones: Cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento Agilent 1260; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; tiempo de columna: 15 minutos; tipo de columna: Xselect de Waters, 5  $\mu$ m, 4,6  $\times$  250 mm; elución en gradiente, 5% de fase móvil B  $\rightarrow$  50% de fase móvil B;

[0496] (I-30-2) con un tiempo de retención de 10,04 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: Xselect de Waters, 5

$\mu\text{m}$ ,  $4,6 \times 250$  mm; elución en gradiente, 5% de fase móvil B  $\rightarrow$  50% de fase móvil B;



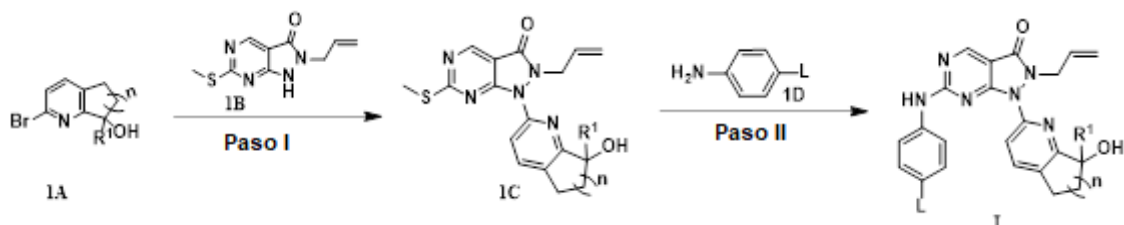
[0497] (I-36-1) con un tiempo de retención de 7,80 min en las siguientes condiciones: Cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento Agilent 1260; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; tiempo de columna: 15 minutos; tipo de columna: Xselect de Waters,  $5 \mu\text{m}$ ,  $4,6 \times 250$  mm; elución en gradiente, 5% de fase móvil B  $\rightarrow$  95% de fase móvil B;



[0498] (I-36-2) con un tiempo de retención de 7,97 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: Xselect de Waters,  $5 \mu\text{m}$ ,  $4,6 \times 250$  mm; elución en gradiente, 5% de fase móvil B  $\rightarrow$  95% de fase móvil B;

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

[0500] La presente divulgación también proporciona un método de preparación del compuesto **I**, que comprende los siguientes pasos: paso I, se lleva a cabo una reacción de acoplamiento de C-N entre el compuesto **1A** y el compuesto **1B** para obtener el compuesto **1C**; paso II, se forma un sulfóxido intermedio con mayor actividad mediante el compuesto **1C** bajo la acción de un oxidante, y luego se lleva a cabo una reacción de sustitución entre el sulfóxido intermedio con el compuesto **1D** para obtener compuesto **I**;



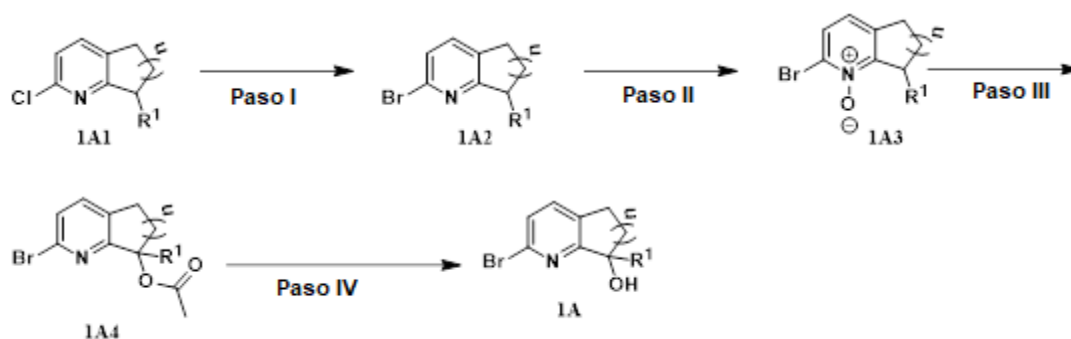
[0501] Las condiciones y pasos de la reacción en el método de preparación del compuesto **I** pueden ser condiciones y pasos convencionales en la técnica, y las siguientes condiciones y pasos son particularmente preferidos en la presente divulgación:

[0502] en el paso I, la reacción de acoplamiento de C-N es un método de acoplamiento comúnmente utilizado en la técnica para construir enlaces C-N, como la reacción de Ullmann, la reacción de Buchwald, preferiblemente la reacción de Ullmann, más preferiblemente en condiciones de reacción con yoduro

cuproso / carbonato de potasio / *N,N*-diisopropiletilamina / dioxano.

[0503] En el paso II, el oxidante es preferiblemente ácido *m*-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA); las condiciones de la reacción de sustitución son las condiciones de reacción comúnmente utilizadas en la técnica para la sustitución, tales como condiciones alcalinas o condiciones ácidas, en donde se prefiere la diisopropiletilamina para las condiciones alcalinas y el ácido trifluoroacético para las condiciones ácidas.

[0504] En el método de preparación anterior del compuesto I, el compuesto 1A también se puede obtener mediante el método que se muestra en la siguiente fórmula de reacción 1: paso I, se lleva a cabo una reacción entre el compuesto 1A1 y un agente bromante en un disolvente orgánico para obtener el compuesto 1A2; paso II, piridina oxidante del compuesto 1A2 con un oxidante para obtener el compuesto 1A3 con mayor reactividad; paso III, se lleva a cabo una reacción entre el compuesto 1A3 y un nucleófilo para obtener el compuesto 1A4; paso IV, compuesto 1A4 se desacetila en condiciones alcalinas para obtener el compuesto 1A;



fórmula de reacción 1

;

[0505] en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno; n es 1 o 2.

[0506] Las condiciones y pasos de la fórmula de reacción 1 pueden ser condiciones y pasos convencionales en la técnica, y las siguientes condiciones son particularmente preferidas en la presente divulgación:

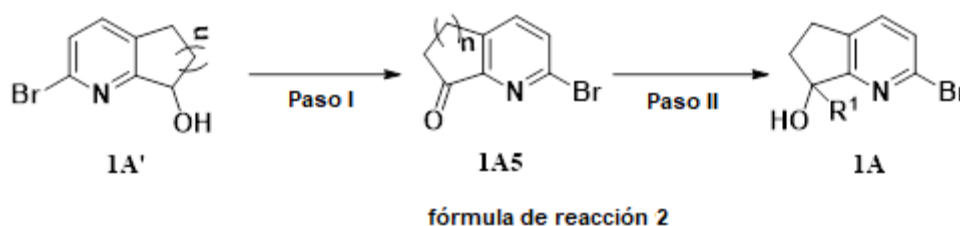
[0507] en el paso I, el solvente orgánico es preferiblemente un solvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, acetonitrilo; el agente bromante es preferiblemente bromotrimetilsilano, oxibromuro de fósforo; la temperatura de reacción es preferiblemente 120 °C - 150 °C, reacción de calentamiento convencional o reacción de calentamiento por microondas.

[0508] En el paso II, el oxidante puede ser un oxidante comúnmente utilizado en la técnica para la oxidación de nitrógeno a óxidos de nitrógeno, preferiblemente ácido *m*-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA).

[0509] En el paso III, el nucleófilo es preferiblemente anhídrido, tal como anhídrido acético.

[0510] En la etapa IV, las condiciones alcalinas son las que se utilizan comúnmente en la técnica para la eliminación de acetilo, preferiblemente con hidróxido de potasio en un disolvente de etanol para eliminar el acetilo.

[0511] En el método de preparación anterior del compuesto I, el compuesto 1A puede obtenerse además mediante el método que se muestra en la ecuación de reacción 2 de la siguiente manera: paso I, compuesto oxidante 1A' bajo la acción de un oxidante para formar un compuesto 1A5; paso II, compuesto 1A5 es atacado por un reactivo de Grignard para obtener el compuesto 1A.



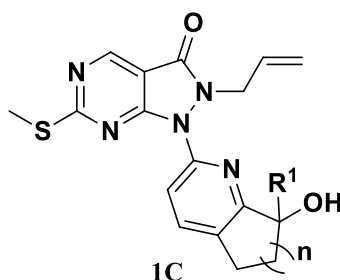
[0512] en donde, R<sup>1</sup> es metilo; n es 1 o 2.

[0513] Las condiciones y pasos de la reacción de la fórmula 2 pueden ser condiciones y pasos convencionales en la técnica, y las siguientes condiciones son particularmente preferidas en la presente divulgación:

[0514] en el paso I, el oxidante es una condición comúnmente utilizada en la técnica para la oxidación de hidroxilo para formar aldehídos o cetonas, preferiblemente un reactivo de Dess-Martin. Compuesto **1A'** se prepara mediante el método de la fórmula de reacción 1 del método 1.

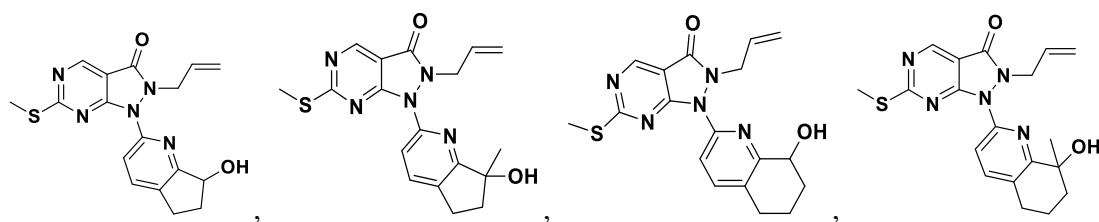
[0515] En el paso II, el reactivo de Grignard es un reactivo de Grignard comúnmente utilizado en la técnica, preferiblemente el reactivo de Grignard de metilo.

[0516] La presente divulgación también proporciona un compuesto representado por la fórmula **1C**:



[0517] en donde, R<sup>1</sup> es hidrógeno o metilo; n es 1 o 2.

[0518] En cierto esquema, el compuesto representado por la fórmula **1C** puede ser cualquiera de las siguientes estructuras:



[0519] La presente divulgación también proporciona una aplicación de una sustancia **X** en la preparación de inhibidores de quinasa (tales como quinasa WEE1);

[0520] la sustancia **X** es el compuesto de pirimidina fusionada con pirazolona representado por la fórmula **I**, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0521] En la aplicación, el inhibidor de quinasa puede ser un inhibidor de quinasa utilizado *in vitro*.

[0522] La presente divulgación también proporciona una aplicación de la sustancia **X** en la fabricación de un medicamento;

[0523] la sustancia **X** es el compuesto de pirimidina fusionada con pirazolona representado por la

fórmula I, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0524] 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 quinasa WEE1;

[0525] la sustancia X es el compuesto de pirimidina fusionada con pirazolona representado por la fórmula I, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0526] Las enfermedades relacionadas con la quinasa 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 o cáncer de ovario, por ejemplo, cáncer de colon o cáncer de cuello uterino.

[0527] 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;

[0528] la sustancia X es el compuesto de pirimidina fusionada con pirazolona representado por la fórmula I, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0529] 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 o cáncer de ovario, por ejemplo, cáncer de colon o cáncer de cuello uterino.

[0530] La presente divulgación también proporciona un método para tratar y / o prevenir enfermedades relacionadas con la quinasa WEE1 que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la

sustancia. **X** a un paciente;

[0531] la sustancia **X** es el compuesto de pirimidina fusionada con pirazolona representado por la fórmula **I**, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0532] Las enfermedades relacionadas con la quinasa 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 o cáncer de ovario, por ejemplo, cáncer de colon o cáncer de cuello uterino.

[0533] 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;

[0534] la sustancia **X** es el compuesto de pirimidina fusionada con pirazolona representado por la fórmula **I**, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0535] 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 o cáncer de ovario, por ejemplo, cáncer de colon o cáncer de cuello uterino.

[0536] La presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende una sustancia **X** y (uno o más) excipientes farmacéuticos;

[0537] la sustancia **X** es el compuesto de pirimidina fusionada con pirazolona representado por la fórmula **I**, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0538] La presente divulgación también proporciona una combinación que comprende la sustancia **X** y

un medicamento contra el cáncer,

[0539] la sustancia **X** es el compuesto de pirimidina fusionada con pirazolona representado por la fórmula **I**, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el solvato del mismo o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0540] 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 quinasa contra el cáncer, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica, mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxiaurea, pentostatina, ácido retinoico, alefacept, darbepoetina alfa, anastrozol, exemestano, bicalutamida, leuprolida, flutamida, fulvestrant, pegaptanib sódico, denileucina difitox 2, aldesleucina, tiotropina $\alpha$ , trióxido de arsénico, bortezomib, capecitabina y goserelina, por ejemplo, antagonistas metabólicos contra el cáncer.

[0541] El agente alquilante contra el cáncer puede ser un agente alquilante contra el cáncer convencional en la técnica, tal como uno o más de *n*-óxido mecloretanmina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, dibromomanitol, carbocina, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida y carmustina.

[0542] El antagonista metabólico contra el cáncer puede ser un antagonista metabólico contra el cáncer convencional en la técnica, tal como uno o más de 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.

[0543] El antibiótico contra el cáncer puede ser un antibiótico contra el cáncer convencional en la técnica, tal como uno o más de actinomicina D, doxorubicina, daunorubicina, neocarzinostatina, bleomicina, peplomycin, mitomicina C, aclarubicina, pirarubicina, epirubicina, zinostatina stimalamer, idarubicina, sirrolimus, y valrubicina.

[0544] El fármaco contra el cáncer derivado de plantas puede ser un fármaco contra el cáncer convencional derivado de plantas en la técnica, tal como uno o más de vincristina, vinblastina, vindesina, etoposido, sobuzoxano, docetaxel, paclitaxel y vinorelbina.

[0545] 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.

[0546] El derivado de camptotecina contra el cáncer puede ser un derivado de camptotecina contra el cáncer convencional en la técnica, tal como uno o más de irinotecán, topotecán y camptotecina.

[0547] El inhibidor de tirosina quinasa contra el cáncer puede ser un inhibidor de tirosina quinasa contra el cáncer convencional en la técnica, tal como uno o más de gefitinib, imatinib y erlotinib.

[0548] El anticuerpo monoclonal puede ser un anticuerpo monoclonal convencional en la técnica, tal como uno o más de cetuximab, bevacizumab, rituximab, alemtuzumab y trastuzumab.

[0549] El interferón puede ser un interferón convencional en la técnica, como uno o más de interferón  $\alpha$ ,

interferón  $\alpha$ -2a, interferón  $\alpha$ -2b, interferón  $\beta$ , interferón  $\gamma$ -1a e interferón  $\gamma$ -n1.

[0550] 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, sapilin y ubenimex.

[0551] 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).

[0552] 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).

[0553] La presente divulgación también proporciona una aplicación de la combinación anterior en la preparación de un medicamento para prevenir y / o tratar el cáncer.

[0554] 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 o cáncer de ovario, por ejemplo, cáncer de colon o cáncer de cuello uterino.

[0555] En la aplicación de la presente divulgación, la sustancia X anterior y los fármacos contra el cáncer anteriores se pueden administrar simultáneamente o por separado (por ejemplo, secuencialmente).

[0556] 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.

[0557] 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 o cáncer de ovario, por ejemplo, cáncer de colon o cáncer de cuello uterino.

[0558] La presente divulgación también proporciona una aplicación de la sustancia X anterior en la preparación de un medicamento, el medicamento en combinación con "el fármaco contra el cáncer anterior" se usa para prevenir "y / o tratar el cáncer.

[0559] 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 o cáncer de ovario, por ejemplo, cáncer de colon o cáncer de cuello uterino.

[0560] 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 quinasa contra el cáncer, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica , mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbazona, pentostatin, ácido retinoico, alefacept, darbepoietina alfa, anastrozol, exemestano, bicalutamida, leuprolida, flutamida, fulvestrant, pegaptanib sódico, denileucina difitox 2, aldesleucina, tiotropina $\alpha$ , trióxido de arsénico, bortezomib, capecitabina y goserelina, por ejemplo, antagonistas metabólicos contra el cáncer.

[0561] El agente alquilante contra el cáncer puede ser un agente alquilante contra el cáncer convencional en la técnica, tal como uno o más de *n*-óxido mecloretanmina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, dibromomanitol, carbocarbazona, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida y carmustina.

[0562] El antagonista metabólico contra el cáncer puede ser un antagonista metabólico contra el cáncer convencional en la técnica, tal como uno o más de metotrexato, nucleósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, citarabina octadecilfosfato sódico, enocitabina, S-1, gemcitabina, fludarabina y pemetrexed disódico, como 5-fluorouracilo.

[0563] El antibiótico contra el cáncer puede ser un antibiótico contra el cáncer convencional en la técnica, tal como uno o más de actinomicina D, doxorubicina, daunorubicina, neocarzinostatina, bleomicina, peplomycin, mitomicina C, aclarubicina, pirarubicina, epirubicina, zinostatina stimalamer, idarubicina, sirrolimus, y valrubicina.

[0564] El fármaco contra el cáncer derivado de plantas puede ser un fármaco contra el cáncer convencional derivado de plantas en la técnica, tal como uno o más de vincristina, vinblastina, vindesina, etopósido, sobuzoxano, docetaxel, paclitaxel y vinorelbina.

[0565] 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.

[0566] El derivado de camptotecina contra el cáncer puede ser un derivado de camptotecina contra el cáncer convencional en la técnica, tal como uno o más de irinotecán, topotecán y camptotecina.

[0567] El inhibidor de tirosina quinasa contra el cáncer puede ser un inhibidor de tirosina quinasa contra el cáncer convencional en la técnica, tal como uno o más de gefitinib, imatinib y erlotinib.

[0568] El anticuerpo monoclonal puede ser un anticuerpo monoclonal convencional en la técnica, tal como uno o más de cetuximab, bevacizumab, rituximab, alemtuzumab y trastuzumab.

[0569] El interferón puede ser un interferón convencional en la técnica, como uno o más de interferón  $\alpha$ , interferón  $\alpha$ -2a, interferón  $\alpha$ -2b, interferón  $\beta$ , interferón  $\gamma$ -1a e interferón  $\gamma$ -n1.

[0570] 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, sapilin y ubenimex.

[0571] En la aplicación de la presente divulgación, la sustancia **X** anterior y los fármacos contra el cáncer anteriores se pueden administrar simultáneamente o por separado (por ejemplo, secuencialmente).

[0572] La presente divulgación también proporciona una aplicación del fármaco contra el cáncer anterior en la preparación de un medicamento, el medicamento "en combinación con la sustancia **X**" utilizado para prevenir \ y / o tratar el cáncer.

[0573] 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 o cáncer de ovario, por ejemplo, cáncer de colon o cáncer de cuello uterino.

[0574] 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 quinasa contra el cáncer, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica, mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxiaurea, pentostatina, ácido retinoico, alefacept, darbepoetina alfa, anastrozol, exemestano, bicalutamida, leuprolida, flutamida, fulvestrant, pegaptanib sódico, denileucina diftotox 2, aldesleucina, tirotrina, trióxido de arsénico, bortezomib, capecitabina y goserelina, por ejemplo,

antagonistas metabólicos contra el cáncer.

[0575] El agente alquilante contra el cáncer puede ser un agente alquilante contra el cáncer convencional en la técnica, tal como uno o más de *n*-óxido mecloretanmina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, dibromomanitol, carbocuna, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida y carmustina.

[0576] El antagonista metabólico contra el cáncer puede ser un antagonista metabólico contra el cáncer convencional en la técnica, tal como uno o más de metotrexato, nucleósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, citarabina octadecilita fosfato sódico, enocilitabina, S-1, gemcitabina, fludarabina y pemetrexed disódico, como 5-fluorouracilo.

[0577] El antibiótico contra el cáncer puede ser un antibiótico contra el cáncer convencional en la técnica, tal como uno o más de actinomicina D, doxorubicina, daunorrubicina, neocarzinostatina, bleomicina, peplomycin, mitomicina C, aclarubicina, pirarubicina, epirubicina, zinostatina stimalamer, idarubicina, sirrolimus, y valrubicina.

[0578] El fármaco contra el cáncer derivado de plantas puede ser un fármaco contra el cáncer convencional derivado de plantas en la técnica, tal como uno o más de vincristina, vinblastina, vindesina, etopósido, sobuzoxano, docetaxel, paclitaxel y vinorelbina.

[0579] 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.

[0580] El derivado de camptotecina contra el cáncer puede ser un derivado de camptotecina contra el cáncer convencional en la técnica, tal como uno o más de irinotecán, topotecán y camptotecina.

[0581] El inhibidor de tirosina quinasa contra el cáncer puede ser un inhibidor de tirosina quinasa contra el cáncer convencional en la técnica, tal como uno o más de gefitinib, imatinib y erlotinib.

[0582] El anticuerpo monoclonal puede ser un anticuerpo monoclonal convencional en la técnica, tal como uno o más de cetuximab, bevacizumab, rituximab, alemtuzumab y trastuzumab.

[0583] El interferón puede ser un interferón convencional en la técnica, como uno o más de interferón  $\alpha$ , interferón  $\alpha$ -2a, interferón  $\alpha$ -2b, interferón  $\beta$ , interferón  $\gamma$ -1a e interferón  $\gamma$ -n1.

[0584] 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, sapilin y ubenimex.

[0585] En la aplicación de la presente divulgación, la sustancia **X** anterior y los fármacos contra el cáncer anteriores se pueden administrar simultáneamente o por separado (por ejemplo, secuencialmente).

[0586] La presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende la combinación anterior y (uno o más) excipientes farmacéuticos.

[0587] La composición farmacéutica puede estar compuesta por la combinación y los excipientes farmacéuticos.

[0588] La presente divulgación también proporciona un kit de combinación de fármacos que comprende una composición farmacéutica A y una composición farmacéutica B;

[0589] La composición farmacéutica A comprende la sustancia anterior **X** y (uno o más) excipientes farmacéuticos;

[0590] La composición farmacéutica B comprende los fármacos contra el cáncer y uno o más excipientes farmacéuticos.

[0591] El kit de combinación de fármacos puede estar compuesto por la composición farmacéutica A y la composición farmacéutica B.

[0592] La composición farmacéutica A puede estar compuesta por la sustancia X y (uno o más) excipientes farmacéuticos;

[0593] La composición farmacéutica B puede estar compuesta por fármacos contra el cáncer y uno o más excipientes farmacéuticos.

[0594] 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 quinasa 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 difitox 2, aldesleucina, tiotropina $\alpha$ , trióxido de arsénico, bortezomib, capecitabina y goserelina, por ejemplo, antagonistas metabólicos contra el cáncer.

[0595] El agente alquilante contra el cáncer puede ser un agente alquilante anticáncer convencional en la técnica, tal como uno o más de *n*-óxido mecloretanmina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, dibromomanitol, carbocidina, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida y carmustina.

[0596] El antagonista metabólico contra el cáncer puede ser un antagonista metabólico contra el cáncer convencional en la técnica, tal como uno o más de 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.

[0597] El antibiótico contra el cáncer puede ser un antibiótico contra el cáncer convencional en la técnica, tal como uno o más de actinomicina D, doxorubicina, daunorubicina, neocarzinostatina, bleomicina, peplomycin, mitomicina C, aclaurubicina, pirarubicina, epirubicina, zinostatina stimalamer, idarubicina, sirrolimus, y valrubicina.

[0598] El fármaco contra el cáncer derivado de plantas puede ser un fármaco contra el cáncer convencional derivado de plantas en la técnica, tal como uno o más de vincristina, vinblastina, vindesina, etopósido, sobuzoxano, docetaxel, paclitaxel y vinorelbina.

[0599] 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.

[0600] El derivado de camptotecina contra el cáncer puede ser un derivado de camptotecina contra el cáncer convencional en la técnica, tal como uno o más de irinotecán, topotecán y camptotecina.

[0601] El inhibidor de tirosina quinasa contra el cáncer puede ser un inhibidor de tirosina quinasa contra

el cáncer convencional en la técnica, tal como uno o más de gefitinib, imatinib y erlotinib.

[0602] El anticuerpo monoclonal puede ser un anticuerpo monoclonal convencional en la técnica, tal como uno o más de cetuximab, bevacizumab, rituximab, alemtuzumab y trastuzumab.

[0603] El interferón puede ser un interferón convencional en la técnica, como uno o más de interferón  $\alpha$ , interferón  $\alpha$ -2a, interferón  $\alpha$ -2b, interferón  $\beta$ , interferón  $\gamma$ -1a e interferón  $\gamma$ -n1.

[0604] 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, sapilin y ubenimex.

[0605] Cada composición farmacéutica del kit de combinación de fármacos se puede utilizar de forma simultánea o separada (por ejemplo, secuencialmente).

[0606] 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:

[0607] 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.

[0608] 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, pero no se limitan a, 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 pero no se limitan a: 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. Cuando los componentes de la presente divulgación contienen 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, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and

Use (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, ed., Wiley-VCH, 2002).

[0609] El término "solvato" se refiere a una sustancia formada combinando 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.

[0610] 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, ácido clorhídrico monohidrato del compuesto de la presente divulgación.

[0611] 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.

[0612] 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, pero no se limitan a, 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 por 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.

[0613] 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.

[0614] 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.

[0615] 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 lo tanto, si un determinado grupo es reemplazado por uno, dos o tres grupos  $R^{1-1-1}$ , es decir, el grupo puede ser reemplazado por hasta tres grupos  $R^{1-1-1}$ , 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.

[0616] El término "opcionalmente sustituido" significa que puede estar sustituido o no.

[0617] El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

[0618] El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado saturado con 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-1-2-butilo, 1-heptilo y 1-octilo.

[0619] El término "alquenilo" 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 enlace doble carbono-carbono  $sp^2$  (por ejemplo, grupo  $C_2$ - $C_6$  alquenilo, por ejemplo, grupo  $C_2$ - $C_4$  alquenilo), e incluye grupos con orientaciones "*cis*" y "*trans*" o "*E*" y "*Z*". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo.

[0620] El término "alquinilo" 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 carbono-carbono  $sp$  (por ejemplo,  $C_2$ - $C_6$  alquinilo, por ejemplo,  $C_2$ - $C_4$  alquinilo). Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo y propinilo.

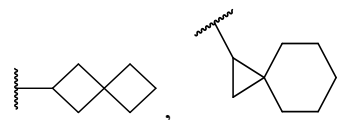
[0621] El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico no aromático saturado o parcialmente insaturado (que contiene uno o dos enlaces dobles) (por ejemplo,  $C_3$ - $C_6$  cicloalquilo) que tiene de tres a veinte átomos de carbono, incluyendo cicloalquilo monocíclico y cicloalquilo 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.

[0622] Ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enil, 1-ciclopent-3-enilo, 5-hexenilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo y 1-ciclohex-3-enilo.

[0623] Los grupos alquilo policíclicos son estructuras cicloalquilo policíclicas (por ejemplo, bicíclicas y tricíclicas), que incluyen cicloalquilo espirocíclico, cíclico fusionado y cíclico puenteado. En donde, "espirocicloalquilo" 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  $\pi$  completamente conjugado. Preferiblemente de 6 a 14 miembros, más preferiblemente de 7 a 10 miembros. Según el número de espirocicloalquilo compartido

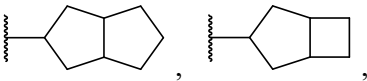
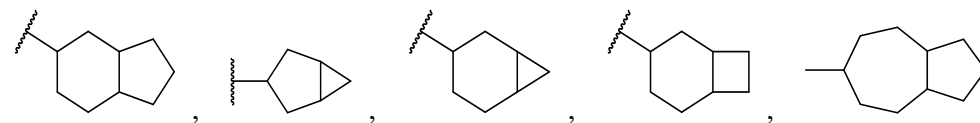
entre anillos, el espirocicloalquilo se divide en monoespirocicloalquilo, bisespirocicloalquilo o poliespirocicloalquilo, preferiblemente monoespirocicloalquilo y bisespirocicloalquilo. Más preferiblemente, monoespirocicloalquilo de 4 miembros / 4 miembros, 4 miembros / 5 miembros, 4 miembros / 6 miembros, 5 miembros / 5 miembros o 5 miembros / 6 miembros. Los ejemplos de

espirocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a:

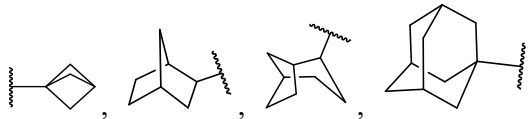
En donde, "cicloalquilo fusionado" se refiere a grupos policíclicos de carbono de 5 a 20 miembros, cada anillo en el sistema comparte un par adyacente de átomos de carbono con otros anillos en el sistema, que pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones  $\pi$  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 fusionado 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 fusionado incluyen, pero no se limitan a:

"Cicloalquilo puenteado" se refiere a un grupo policíclico completamente 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  $\pi$  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 puenteado bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico, preferiblemente bicíclico, tricíclico o tetracíclico, más preferiblemente bicíclico o tricíclico. Los ejemplos

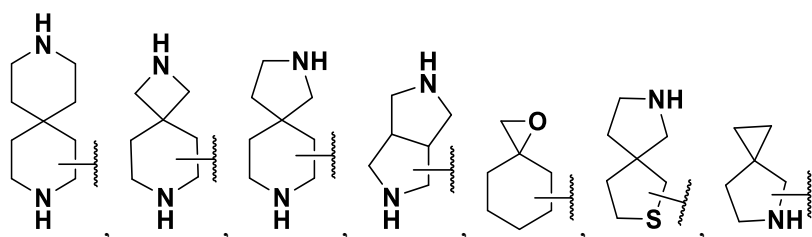
de cicloalquilo puenteado incluyen, pero no se limitan a:



[0624] El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sustituyente hidrocarburo cíclico monocíclico o policíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 20 átomos en el anillo, en donde al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente de 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 unido a C o a N, siempre que sea posible). Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, tioalquilo y piperazinilo. 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

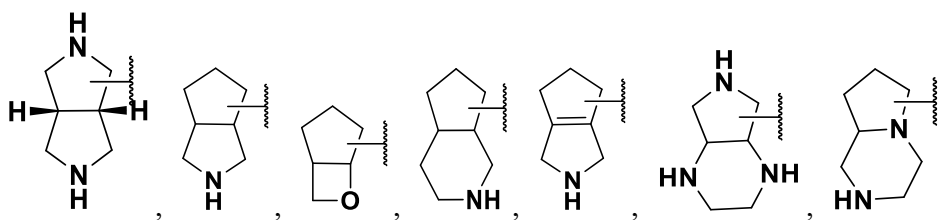
carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, B, Si, S y Se, donde N, B, P o Se está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de oxígeno para obtener grupos como NO, BOH, PO, PO<sub>2</sub>, SeO; N se puede cuaternizar opcionalmente; los átomos de S pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de oxígeno o nitrógeno) para obtener un grupo como SO, SO<sub>2</sub>, S (= O) (= NR<sup>a</sup>), S (= NR<sup>b</sup>) o S (= NR<sup>c</sup>)<sub>2</sub>, mientras que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> son independientemente ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo, "C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo que tiene 1-4 heteroátomos y uno o más heteroátomos de boro, silicio, oxígeno, azufre, selenio, nitrógeno y fósforo", "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> heteroarilo que tiene 1-4 heteroátomos y uno o más heteroátomos de boro, silicio, oxígeno, azufre, selenio, nitrógeno y fósforo", C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alcoxi; mientras tanto, el grupo -CH<sub>2</sub>- puede estar opcionalmente sustituido por -C (= O) -, -C (= S) - o -C (= NR<sup>d</sup>) -, R<sup>d</sup> es independientemente ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> cicloalquilo, "C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> heterocicloalquilo que tiene 1-4 heteroátomos y uno o más heteroátomos de boro, silicio, oxígeno, azufre, selenio, nitrógeno y fósforo", "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> heteroarilo que tiene 1-4 heteroátomos y uno o más heteroátomos de boro, silicio, oxígeno, azufre, selenio, nitrógeno y fósforo", C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alcoxi; cuando el anillo es un anillo de 3 miembros, en donde solo está presente un heteroátomo, 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, Se, en donde N, S, B, Se o P está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de oxígeno para obtener grupos como NO, BOH, SO, SO<sub>2</sub>, PO, PO<sub>2</sub>, SeO, mientras que el grupo -CH<sub>2</sub>- puede estar opcionalmente sustituido con -C(= O)-). Dependiendo de la estructura, el grupo heterocíclico puede ser un grupo monovalente o un grupo divalente, es decir, un grupo subheterocíclico. El grupo espiro heterocíclico, el grupo heterocíclico fusionado y el grupo heterocíclico puenteado también se incluyen en esta definición.

[0625] Grupo espiro heterocíclico (espiro heterocicloalquilo) se refiere a un grupo heterocíclico policíclico de 5 a 20 miembros que comparte un átomo (llamado átomo espiro) entre los anillos individuales, en donde uno o más átomos del anillo son heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o S (O)<sub>m</sub> (en donde m es un número entero de 0 a 2), y los átomos del anillo en reposo son carbono. El grupo heterocíclico espiro puede contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones  $\pi$  completamente conjugado. Preferiblemente de 6 a 14 miembros, más preferiblemente de 7 a 12 miembros. Según el número de átomos espiro compartidos entre anillos, los grupos heterocíclicos espiro se dividen en grupos heterocíclicos monoespiro, grupos heterocíclicos bisespiro o grupos heterocíclicos poliespiro, preferiblemente grupos heterocíclicos monoespiro y grupos heterocíclicos bisespiro. Más preferiblemente, monoespirocicloalquilo de 4 miembros / 4 miembros, 4 miembros / 5 miembros, 4 miembros / 6 miembros, 5 miembros / 5 miembros, 5 miembros / 6 miembros, 6 miembros / 6 miembros. Los grupos heterocíclicos espiro incluyen, pero no se limitan a:

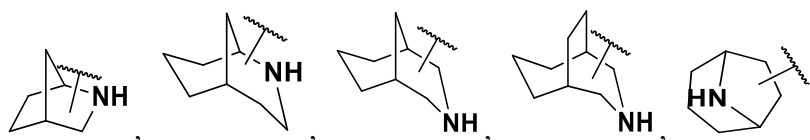


[0626] Grupo heterocíclico fusionado (heterocicloalquilo fusionado) se refiere a un grupo heterocíclico

policíclico de 5-20 miembros, cada anillo en el sistema comparte un par de átomos adyacentes con otros anillos en el sistema, uno o más anillos pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones  $\pi$  completamente conjugado, en donde uno o más átomos del anillo son heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o S ( $O$ )<sub>m</sub> (en donde m es un número entero de 0 a 2) y los átomos restantes del anillo son carbono. Preferiblemente de 6 a 14 miembros, más preferiblemente de 7 a 12 miembros. Según el número de anillos constituyentes, se puede dividir en grupos heterocíclicos fusionados bicíclicos, tricíclicos, tetracíclicos o policíclicos, preferiblemente bicíclicos o tricíclicos, más preferiblemente grupos heterocíclicos fusionados de 5 miembros / 5 miembros o 5 miembros / 6 miembros. Los grupos heterocíclicos fusionados incluyen, pero no se limitan a:



[0627] Grupo heterocíclico puenteado (heterocicloalquilo puenteado) se refiere a un grupo heterocíclico policíclico de 5-20 miembros, cada anillo en el sistema comparte dos átomos no conectados directamente, que pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones  $\pi$  completamente conjugado, en donde uno o más átomos del anillo son heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o S ( $O$ )<sub>m</sub> (en donde m es un número entero de 0 a 2) y los átomos restantes del anillo son carbono. Preferiblemente de 6 a 14 miembros, más preferiblemente de 7 a 12 miembros. Según el número de anillos constituyentes, se puede dividir en grupos heterocíclicos bicíclicos, tricíclicos, tetracíclicos o policíclicos, preferiblemente bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos, más preferiblemente bicíclicos o tricíclicos. Los grupos heterocíclicos puenteados incluyen, pero no se limitan a:



[0628] El término "arilo" se refiere a cualquier anillo de carbono monocíclico o bicíclico estable que tiene hasta 10 átomos en cada anillo, en donde 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 en el que el sustituyente arilo es un sustituyente bicíclico y uno de los anillos es un anillo no aromático, la conexión se realiza a través del anillo aromático.

[0629] El término "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico estable que tiene hasta 7 átomos en cada anillo, en 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, piridazinilo, piridilo, 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 fusionado con el anillo heteroaromático y los sistemas de anillo heteroaromático bicíclico se pueden fusionar para formar anillos. En donde, N, S, B, P o Se está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de oxígeno para obtener grupos como NO, SO, SO<sub>2</sub>, BOH, PO, PO<sub>2</sub>, 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.

[0630] El término "alcoxi" se refiere a un alquilo unido por un puente de oxígeno; el alquilo se define como antes.

[0631] El término "alquiltiol" se refiere a un alquilo unido por un puente de azufre; el alquilo se define como antes.

[0632] El término "componente" se refiere a cada componente de la combinación de la presente divulgación, es decir, el compuesto de pirimidina fusionada con pirazolona 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, o el fármaco contra el cáncer.

[0633] 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).

[0634] 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 afección 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) ralentizar el desarrollo de la afección o una o más manifestaciones biológicas de la afección.

[0635] El término "prevención" se refiere a una reducción en el riesgo de adquirir o desarrollar enfermedades o trastornos.

[0636] 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.

[0637] 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.

[0638] 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, 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.

[0639] La configuración absoluta de un estereocentro está representada por un enlace en forma de cuña y un enlace de línea discontinua ().

[0640] Sobre la base de no violar el sentido común en la técnica, las condiciones preferidas anteriores se pueden combinar arbitrariamente para obtener las realizaciones preferidas de la presente divulgación.

[0641] Los reactivos y materias primas usados en la presente divulgación están disponibles comercialmente.

[0642] El efecto progresivo positivo de la presente divulgación es que: los compuestos de la presente divulgación tienen una mejor actividad inhibidora contra la quinasa WEE1 y tienen una mejor biodisponibilidad.

### **Descripción detallada de la invención**

[0643] La presente divulgación se ilustrará adicionalmente por medio de realizaciones a continuación, 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.

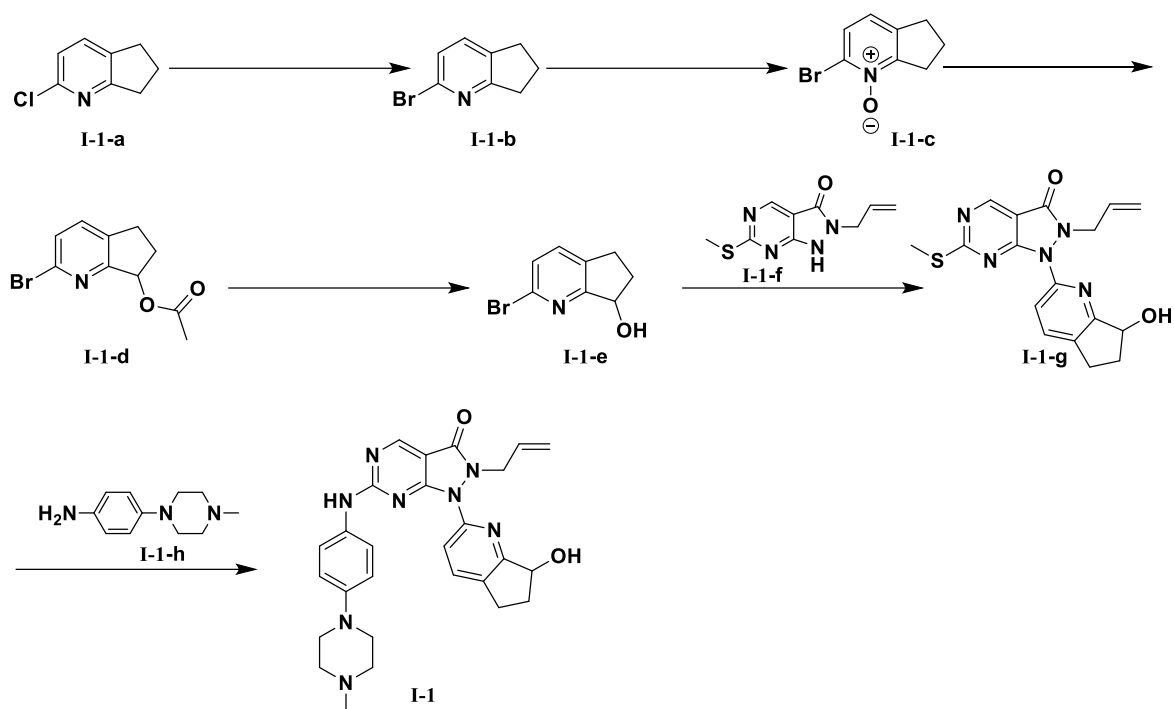
[0644] Las estructuras de todos los compuestos de la presente divulgación pueden identificarse mediante resonancia magnética nuclear ( $^1\text{H}$  NMR) y / o espectrometría de masas (MS). El desplazamiento químico de  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ) se registró en PPM ( $10^{-6}$ ). La NMR se realizó mediante un espectrómetro Bruker AVANCE-400.

[0645] La LC-MS se determinó mediante un espectrómetro de masas Agilent 1200HPLC / 6120.

[0646] 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: Xselect de Waters, 5  $\mu\text{m}$ , 4,6  $\times$  250 mm.

[0647] 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.

[0648] **Realización 1**



[0649] Paso 1:

[0650] Se añadió 1, 2-cloro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [b] piridina (1 g, 6,51 mmol) (**I-1-a**) a 30 ml de tolueno, luego se le añadió oxibromuro de fósforo (4 g, 13,95 mmol) y la mezcla se agitó a 130 °C durante tres días. Después de que la mezcla de reacción se enfrió y se concentró, se añadió lentamente una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta que el valor del pH fue aproximadamente 10; luego la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano (3 x 30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener un producto en bruto, el producto en bruto se purificó a través de una columna (acetato de etilo: éter de petróleo = 0-15%) para obtener 0,84 g de 2-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [b] piridina (**I-1-b**) como un sólido marrón, rendimiento: 65 %. LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> = 198.

[0651] Paso 2:

[0652] Se añadió 2-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [b] piridina (**I-1-b**) (0,8 g, 4 mmol) a 25 ml de diclorometano, luego también se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico al 77% (1,34 g, 6 mmol) a 25 ml de diclorometano y la mezcla se añadió a una solución del compuesto representado por la fórmula **I-1-b** y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y la fase acuosa se extrajo con diclorometano tres veces (3 x 30 ml), la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener un producto en bruto, el producto en bruto se purificó mediante una columna (acetato de etilo: éter de petróleo = 0-60%) para obtener 0,74 g de 1-óxido de 2-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [b] piridina (representado por la fórmula **I-1-c**) como un sólido blanco, rendimiento: 90 %. LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> = 214.

[0653] Paso 3:

[0654] 2-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [b] piridina 1-óxido (representado por la fórmula **I-1-c**) (0,74 g, 3,5 mmol) se disolvió en 20 ml de anhídrido acético y la mezcla se agitó durante la noche a 120 °C. La mezcla de reacción se concentró y luego se le agregaron 30 mL de diclorometano a la misma, la mezcla se

lavó dos veces con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 10 mL), luego se lavó una vez con 10 mL de solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, luego se pasó el residuo a través de una columna (acetato de etilo: éter de petróleo = 0-30%) para obtener 0,74 g de acetato de 2-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridin-7-ilo (**I-1-d**) como aceite incoloro, rendimiento: 84 %. LC-MS: *m/z*: (M+H)<sup>+</sup> = 256.

[0655] Paso 4:

[0656] Se añadió acetato de 2-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridin-7-ilo (**I-1-d**) (0,74 g, 2,9 mmol) a 6 ml de etanol, luego se le añadieron 15 ml de una solución de hidróxido de potasio (172 mg, 3,07 mmol) en etanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron 25 ml de agua a la mezcla de reacción, se evaporó la mayor parte del etanol; luego la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL), se lavó con 20 mL de solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, luego el residuo se pasó a través de una columna (acetato de etilo: éter de petróleo = 0-30%) para obtener 0,57 g de 2-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridin-7-ol (**I-1-e**) como aceite incoloro, rinde: 92 %. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 5,22 (td, *J* = 7,5, 3,3 Hz, 1 H), 3,26 (d, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 3,01 (m, 1 H), 2,80 (m, 1 H), 2,63 - 2,50 (m, 1 H), 2,09 (m, 1 H). LC-MS: *m/z*: (M+H)<sup>+</sup> = 214.

[0657] Paso 5:

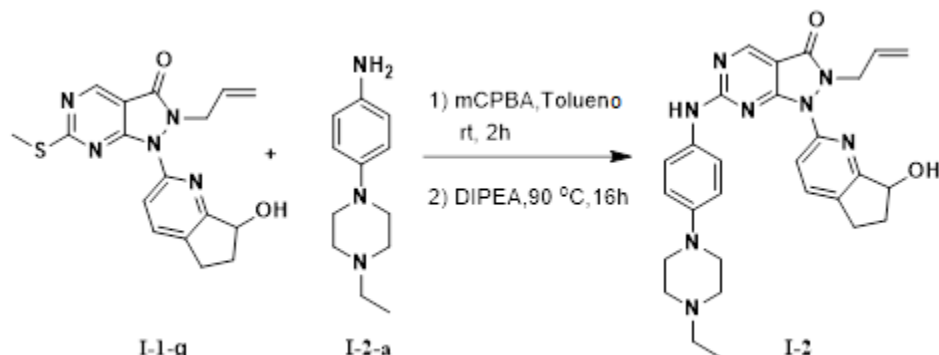
[0658] 2-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridin-7-ol (0,54 g, 2,52 mmol) (representado por la fórmula **I-1-e**), 2-alil-6- (metiltio) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (0,56 g, 2,52 mmol) (**I-1-f**), yoduro cuproso (0,482 g, 2,52 mmol), carbonato de potasio (0,7 g, 5,07 mmol) y *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-dimetiletilendiamina (0,46 g, 5,2 mmol) se añadieron a 20 ml de 1,4-dioxano y la mezcla se agitó durante la noche a 105 °C bajo la protección de argón. El producto de reacción se enfrió y se concentró para obtener un producto en bruto, luego el producto en bruto se purificó pasándolo por una columna (metanol: diclorometano = 0-10%) para obtener 0,42 g de 2-alil-1- (7-hidroxi 6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridin-2-il) -6- (metiltio) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (**I-1-g**) como un sólido blanco, rendimiento: 46 %. LC-MS: *m/z*: (M+H)<sup>+</sup> = 356.

[0659] Paso 6:

[0660] Se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (108 mg, 0,48 mmol) a una solución de 2-alil-1- (7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridin-2-il) -6- (metiltio) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (142 mg, 0,4 mmol) (**I-1-g**) en 30 mL de tolueno, y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. 4- (4-metilpiperazin-1-il) anilina (100 mg, 0,52 mmol) (**I-1-h**) y 2 mL de *N*, *N*-diisopropiletilamina se añadieron a la mezcla de reacción anterior y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para obtener un producto bruto y el producto bruto se purificó pasándolo por una columna (metanol: diclorometano = 0-20%), y luego se preparó mediante cromatografía líquida de alta resolución para obtener 95 mg de 2-alil- 1- (7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridin-2-il) -6 - ((4- (4-metilpiperazin-1-il) fenil) amino) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3, 4-*d*] pirimidin-3-ona (**I-1**) como un sólido amarillo, rendimiento: 47 %. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.73 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* =

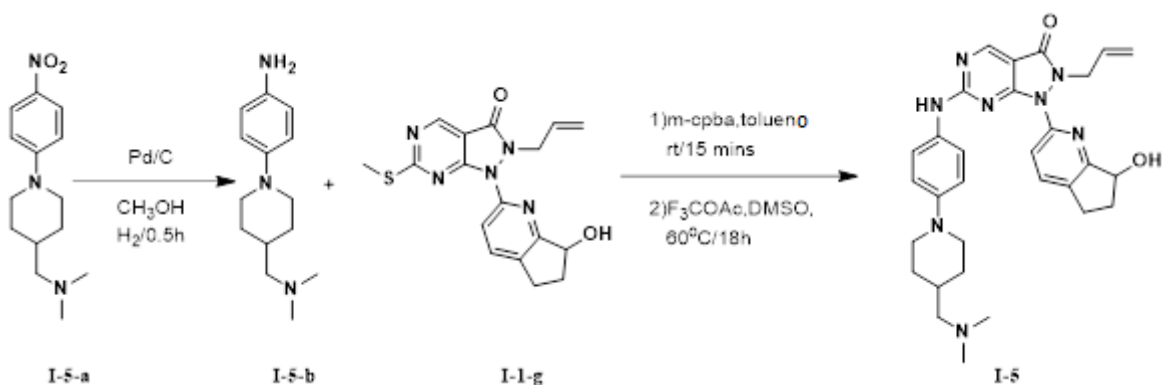
8.8 Hz, 2H), 5.68 (ddd,  $J = 16.5, 12.1, 6.1$  Hz, 1H), 5.25 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 5.03 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 4.94 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 4.77 - 4.60 (m, 2H), 3.34 (s, 4H), 3.11 (m, 5H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.64 (m, 4H), 2.12 (m, 1H). LC- MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 499$ .

[0661] **Realización 2**



[0662] 2-alil-1- (7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta [b] piridin-2-il) -6- (metiltio) -1,2-dihidro-3H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-ona (40 mg, 0,11 mmol) (**I-1-g**) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (30,2 mg, 0,135 mmol) se disolvieron en 15 ml de tolueno, la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió 4- (4-etilpiperazin-1-il) anilina (30 mg, 0,14 mmol) y *N, N*-diisopropiletilamina (29,0 mg, 0,22 mmol) a la solución anterior y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 90 C bajo la protección de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró y el sólido obtenido se separó mediante una placa de cromatografía de capa fina (diclorometano: metanol = 10: 1) para obtener un producto bruto, luego el producto bruto se separó por HPLC preparativa para obtener 38,6 mg de 2-alil- 6 - ((4- (4- (4-etilpiperazin-1-il) fenil) amino) -1- (7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta [b] piridin-2-il) -1,2-dihidro-3H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-ona (**I-2**) como un sólido blanco, rendimiento 66.9 %.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8,68 (d,  $J = 34,2$  Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,87 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 7,66 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 7,52 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 6,89 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2 H), 5,73 (ddd,  $J = 12,8, 8,2, 3,9$  Hz, 1 H), 5,14 (dd,  $J = 7,1, 5,7$  Hz, 1 H), 5,04 (dd,  $J = 10,2, 1,0$  Hz, 1 H), 4,97 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1 H), 4,80 - 4,66 (m, 2 H), 3,49 - 3,27 (m, 8 H), 3,19 (dd,  $J = 14,0, 6,8$  Hz, 2 H), 3,10 (ddd,  $J = 16,1, 8,6, 4,6$  Hz, 1 H), 2,98 - 2,80 (m, 1 H), 2,56 (dtd,  $J = 13,0, 8,1, 4,7$  Hz, 1 H), 2,15 - 1,96 (m, 1 H), 1,38 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H). LC- MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 513$ .

[0663] **Realización 5**



[0664] Paso 1:

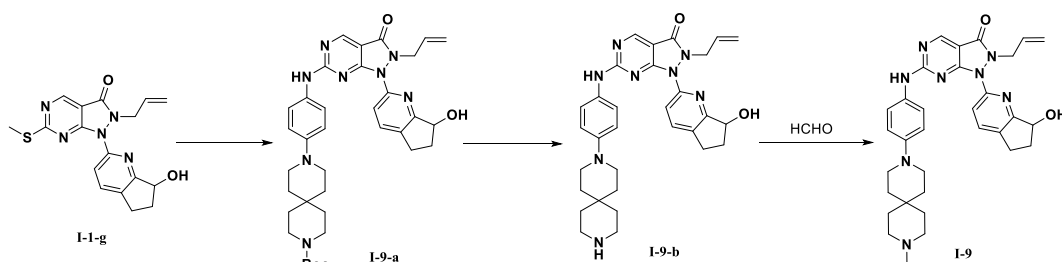
[0665] 67 mg (0,25 mmol) de *N, N*-dimetil-1- (1- (4-nitrofenil) piperidin-4-il) metanamina (**I-5-a**) se

disolvió en 5 mL de metanol y la reacción se llevó a cabo durante media hora bajo hidrógeno y catalizada por paladio sobre carbono. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para obtener 56 mg de 4- (4 - ((dimetilamino) metil) piperidin-1-il) anilina (**I-5-b**) como un sólido amarillo, rendimiento: 97 %. LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 234$ .

[0666] Paso 2:

[0667] 2-alil-1- (7-hidroxi-6,7-5H-ciclopenta [b] piridin-2-il) -6- (metiltio) -1,2-dihidro-3H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-ona (**I-1-g**) se disolvió en 10 ml de tolueno y se le añadieron 30 mg (0,17 mol, 77%) de ácido 3-cloroperoxibenzoico, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y el tolueno se evaporó a sequedad, luego se añadió una solución de 4- (4- (dimetilamino) metil) piperidin-1-il) anilina (**I-5-b**) (40 mg, 0,11 mmol) en 5 ml de dimetilsulfóxido y se le añadieron 0,4 ml de ácido trifluoroacético, luego la temperatura se elevó a 60 °C, y la mezcla se agitó durante aproximadamente 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con agua y acetato de etilo. La mezcla se concentró, luego el residuo se purificó pasándolo por una cromatografía en capa fina (DCM / CH<sub>3</sub>OH / NH<sub>3</sub>.CH<sub>3</sub>OH = 100 / 10 / 1,5) tres veces para obtener 29 mg de 2-alil-6 - ((4 - ((dimetilamino) metil)piperidin-1-il) fenilamino) -1- (7-hidroxi-6,7-dihidro -5H-ciclopenta [b] piridin-2-il) -1,2-dihidro-3H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-1 (**I-5**) como un sólido amarillo, rendimiento: 32 %. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  8,79 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,93 - 6,79 (m, 2H), 5,68 (ddt, J = 16,6, 10,2, 6,2 Hz, 1H), 5,22 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,02 (dd, J = 10,2, 1,3 Hz, 1 H), 4,94 (dt, J = 17,1, 1,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 3,64 (d, J = 12,2 Hz, 2 H), 3,09 (ddd, J = 16,7, 9,1, 3,8 Hz, 1 H), 2,88 (dd, J = 16,2, 7,9 Hz, 1 H), 2,69 (td, J = 12,4, 2,7 Hz, 2 H), 2,63 - 2,56 (m, 1 H), 2,40 (s, 6 H), 2,24 - 2,18 (m, 1 H), 2,09 (ddt, J = 13,3, 8,7, 6,7 Hz, 3 H), 2,00 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 1,94 (d, J = 13,1 Hz, 3 H), 1,41 (tt, J = 12,1, 6,2 Hz, 2H). LC- MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 541$ .

[0668] **Realización 9**



[0669] Paso 1:

[0670] 2-alil-1- (7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta [b] piridin-2-il) -6- (metiltio) -1,2-dihidro-3H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-ona (**I-1-g**) (40 mg, 0,11 mmol) se disolvió en 10 ml de tolueno y se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (30 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. Se añadieron diisopropiletilamina (30 mg, 0,23 mmol) y 3- (4-aminofenil) -3,9-diazaespiro [5.5] undecano-9-carboxilato de *ter*-butilo (40 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró y se preparó mediante TLC (diclorometano / metanol = 10/1) para obtener 9- (4 - ((2-alil-1- (7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta [b] piridin-2-il) -3-oxo-2,3-dihidro-*ter*-butil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-il) amino) fenil) -3,9-diazaespiro [5.5] undecano-3-carboxilato de metilo (**I-9-a**) (30 mg, 40,83%) como un sólido amarillo. LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 653$ .

[0671] Paso 2:

[0672] 9- (4 - ((2-alil-1- (7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridin-2-il) -3-oxo-2,3-dihidro-*ter*-butil-1*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-6-il) amino) fenil) -3,9-diazaespiro [5.5] undecano-3-carboxilato de metilo (**I-9-a**) (30 mg, 0,046 mmol) se disolvió en 4 ml de diclorometano y se añadió 1 ml de ácido trifluoroacético, luego la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para obtener 6 - ((4- (3, 9-diazaespiro [5.5] undecan-3-il) fenil) amino) -2-alil-1- (7-hidroxi-6, 7-dihidro- 5*H*-ciclopenta [*b*] piridin-2-il) -1, 2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (**I-9-b**) (30 mg, 118,1%) como un sólido de color marrón amarillento. LC-MS: *m* / *z*: (M+H)<sup>+</sup> =553.

[0673] Paso 3:

[0674] 6 - ((4- (3,9-diazaespiro [5.5] undecan-3-il) fenil) amino) -2-alil-1- (7-hidroxi-6, 7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridin-2-il) -1, 2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (**I-9-b**) (30 mg, 0,054 mmol) se disolvió en 2 ml de metanol y se añadió una solución acuosa de formaldehído al 37% (88 mg, 1,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (17 mg, 0,081 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se preparó por TLC (diclorometano / metanol = 10/1) para obtener 2-alil-1- (7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridin-2-il) -6 - ((4- (9-metil-3,9-diazaespiro [5.5] undecan-3-il) fenil) amino) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (**I-9**) como un sólido amarillo (10,77 mg, 35,01%). <sup>1</sup>NMR H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ NMR 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,79 (d, *J* = 3,1 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,50 (dd, *J* = 22,7, 8,8 Hz, 2H), 6,96 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 5,74 (ddt, *J* = 16,4, 10,3, 6,1 Hz, 1 H), 5,16 - 5,10 (m, 1 H), 5,06 (dd, *J* = 10,3, 1,2 Hz, 1 H), 4,99 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 4,76 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 3,38 - 3,28 (m, 4 H), 3,07 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 2,96 - 2,79 (m, 1 H), 2,64 - 2,45 (m, 5 H), 2,28 (s, 3 H), 2,12 - 1,97 (m, 1 H), 1,75 - 1,54 (m, 8 H). LC- MS: *m* / *z*: (M+H)<sup>+</sup> =567.

## [0675] Realización 12

[0676] Paso 1:

[0677] Se añadieron 5- (4-nitrofenil) -2,5-diazabicyclo [2.2.1] heptano-2-carboxilato de *Ter*-butilo (64 mg, 0,2 mmol) (**I-12-a**) y paladio sobre carbono al 10% (30 mg) a 25 ml de metanol, y el matraz de reacción se ventiloó tres veces con un globo de hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a sequedad para obtener 55 mg de 5- (4-aminofenil) -2,5-diazabicyclo [2.2.1] heptano-2-carboxilato de *tert*-butil (**I-12-b**) como un sólido marrón, que se utilizó directamente en el siguiente paso. El rendimiento fue del 95%. LC-MS: *m* / *z*: (M+H)<sup>+</sup> =290.

[0678] Paso 2:

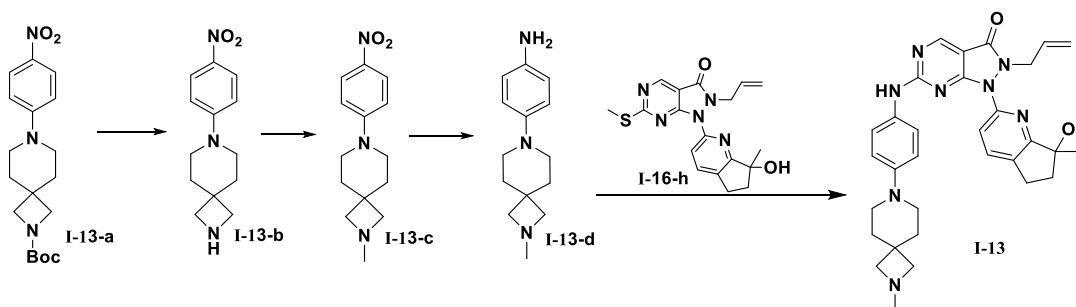
[0679] Se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (25 mg, 0,112 mmol) a una solución de 2-alil-1- (7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridin-2-il) -6- (metiltio) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (35 mg, 0,95 mmol) (**I-16-h**) en 20 mL de tolueno, y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. 5- (4-aminofenil) -2,5-diazabicyclo [2.2.1] heptano-2-carboxilato

(55 mg, 0,19 mmol) (**I-12-b**) y 0,2 mL de *N, N*-diisopropiletilamina se añadieron a la mezcla de reacción anterior y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para obtener un producto bruto, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina {metanol amoniacal 7 M: (diclorometano: acetato de etilo = 8: 2)} = 1:18 para obtener 40 mg de 5- (4 - ((2-alil-1- (7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [b] piridin-2-il) -3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-6-il) amino) fenil) -2,5-diazabicyclo [2.2.1] heptano-2-carboxilato (**I-12-c**) como un sólido amarillo, rendimiento: 69 %. LC-MS: *m/z*: (M+H)<sup>+</sup>=611.

[0680] Paso 3:

[0681] Se añadió 5- (4 - ((2-alil-1- (7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [b] piridin-2-il) -3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-6-il) amino) fenil) -2,5-diazabicyclo [2.2.1] heptano-2-carboxilato de *ter*-butil (30 mg, 0,049 mmol) (**I-12-c**) a 10 ml de diclorometano, luego se le añadió bromuro de zinc (40 mg, 0,178 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción, se le añadieron 30 ml de diclorometano, 1 ml de metanol y una solución saturada de bicarbonato de sodio (3 ml); después de que la mezcla se agitó durante 10 minutos, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó mediante cromatografía en capa fina {metanol amoniacal 7 M: (diclorometano: acetato de etilo = 9: 1)} = 1: 8 para obtener 14 mg de 6 - ((4- (2,5-diazabicyclo [2.2.1] heptan-2-il) fenil) amino) -2-alil-1- (7-hidroxi-7-metil-6, 7-dihidro-5*H*-ciclopenta [b] piridin-2-il) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (**I-12**) como un sólido amarillo, rendimiento: 55 %. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,71 (d, 1 H), 7,70 (m, 2 H), 7,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 6,47 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 5,79 - 5,59 (m, 1 H), 5,01 (d, *J* = 10,2 Hz, 1 H), 4,92 (d, *J* = 17,1 Hz, 1 H), 4,75 (m, 2 H), 4,30 (s, 1 H), 3,88 (d, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 3,63 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 3,21 - 2,98 (m, 4 H), 2,93 - 2,82 (m, 2 H), 2,42 - 2,25 (m, 2 H), 2,02 - 1,84 (m, 2 H), 1,63 (d, 3H). LC-MS: *m/z*: (M+H)<sup>+</sup>=511.

[0682] Realización 13



[0683] Paso 1:

[0684] Se añadió 7- (4-nitrofenil) -2,7-diazaespiro [3-4] nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo (80 mg, 0,23 mmol) (**I-13-a**) a una mezcla de disolventes que consistía de 5 ml de diclorometano y 5 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener un producto bruto como un sólido amarillo (**I-13-b**), que se utilizó directamente en el siguiente paso. LC-MS: *m/z*: (M+H)<sup>+</sup>=248.

[0685] Paso 2:

[0686] 7- (4-nitrofenil) -2,7-diazaespiro [3.5] nonano (55 mg, 0,22 mmol) (**I-13-b**), 0,5 mL de *N, N*-diisopropiletilamina, 0,4 ml de solución acuosa de formaldehído y acetato de borohidruro de sodio (240 mg,

1,13 mol) se añadieron a 15 ml de metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de concentrar la mezcla de reacción, se agregaron 20 ml de diclorometano y 1 ml de metanol, la solución mixta se lavó con una solución saturada de carbonato de sodio (5 ml), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 50 mg de 2-metil-7-(4-nitrofenil)-2,7-diazafenil [3.5] nonano (**I-13-c**) como un sólido amarillo con un rendimiento del 86%. LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 262$ .

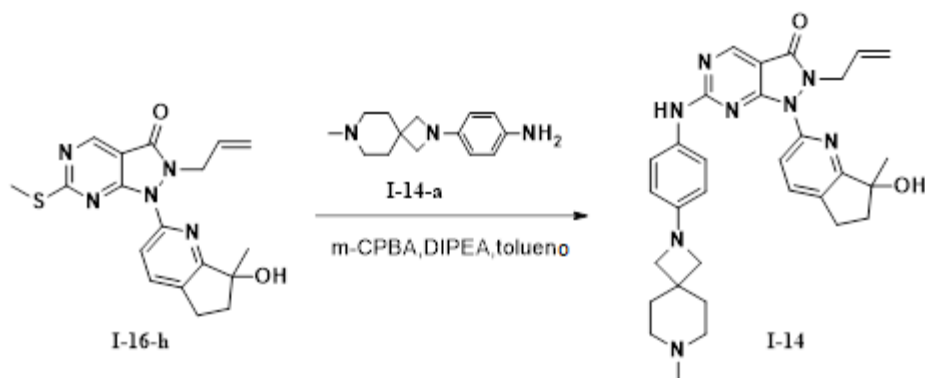
[0687] Paso 3:

[0688] Se añadieron 2-metil-7-(4-nitrofenil)-2,7-diazaespiro [3.5] nonano (60 mg, 0,23 mmol) (**I-13-c**) y paladio sobre carbono al 10% (30 mg) a 20 ml de metanol, y el matraz de reacción se ventiló tres veces con un globo de hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó hasta sequedad para obtener 50 mg de 4-(2-metil-2,7-diazaespiro [3.5] nonano-7-il) anilina (**I-13-d**) como un sólido marrón, que se utilizó directamente en el siguiente paso. El rendimiento fue del 94%. LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 232$ .

[0689] Paso 4:

[0690] Se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (22 mg, 0,1 mmol) con un contenido del 77% a una solución de 2-alil-1-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [b] piridin-2-il) -6-(metiltio) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (35 mg, 0,09 mmol) (**I-16-h**) en 15 mL de tolueno, y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Una mezcla de 4-(2-metil-2,7-diazaespiro [3.5] nonan-7-il) anilina (50 mg, 0,22 mmol) (**I-13-d**) y 0,2 mL de *N,N*-diisopropiletilamina en 3 ml de diclorometano en la mezcla de reacción anterior se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para obtener un producto bruto, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina {metanol amoniaco 7 M: (diclorometano: acetato de etilo = 8: 2)} = 1:20 para obtener 7 mg de 2-alil-1-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [b] piridin-2-il) -6-((4-(2-metil-2,7-diazaespiro [3.5] nonan-7-il) fenil) amino) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (**I-13**) como un sólido amarillo con un rendimiento del 13%. <sup>1</sup>H NMR H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,73 (s, 1 H), 7,69 (m, 2 H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 6,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 5,69 (ddt, *J* = 16,8, 10,2, 6,3 Hz, 1 H), 5,01 (dd, *J* = 10,2, 1,0 Hz, 1 H), 4,92 (dd, *J* = 17,1, 1,2 Hz, 1 H), 4,84 (dd, *J* = 15,6, 5,5 Hz, 1 H), 4,72 (dd, *J* = 15,7, 6,6 Hz, 1 H), 3,22 (d, *J* = 13,5 Hz, 4 H), 3,11-3,02 (m, 5 H), 2,92-2,83 (m, 1 H), 2,50-2,42 (s, 3 H), 2,42-2,26 (m, 2 H), 1,96-1,87 (m, 4 H), 1,63 (s, 3 H). LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 553$ .

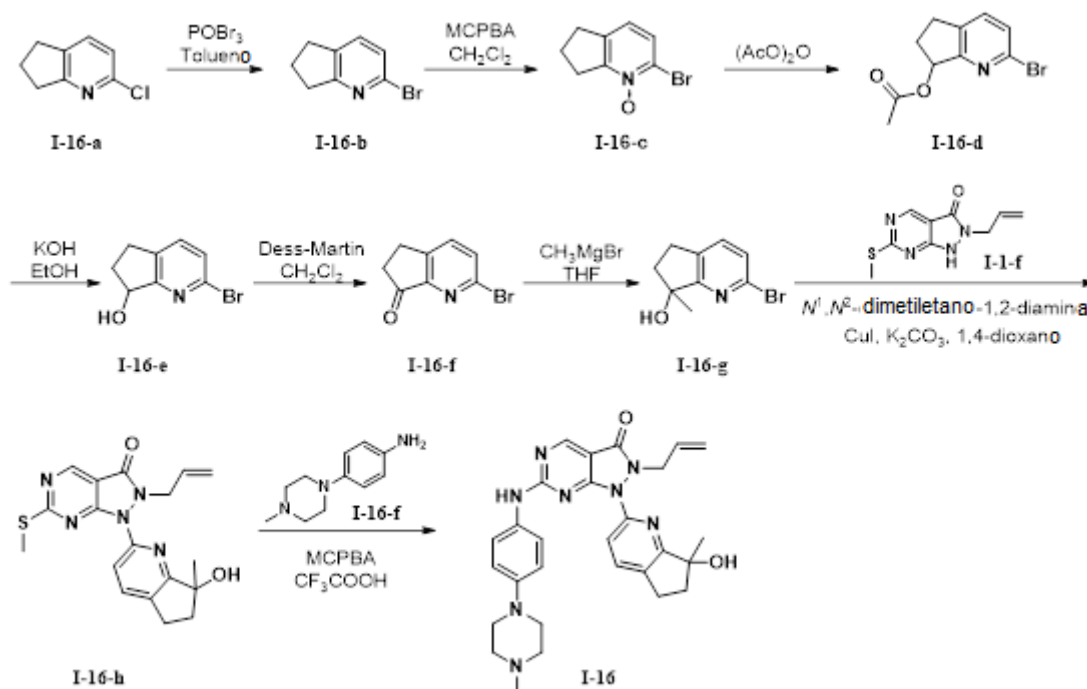
[0691] **Realización 14**



[0692] 2-alil-1-(7-hidroxi-7-metil-5,6-dihidrociclopenta [b] piridin-2-il) -6-metiltio-pirazolo [3,4-*d*]

pirimidin-3-ona (**I-16-h**) (40 mg, 0,11 mmol) se disolvió en 10 ml de tolueno y se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (30 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 2 horas. Se añadieron diisopropiletilamina (30 mg, 0,23 mmol) y 4- (7-metil-2,7-diazaespiro [3.5] nonan-2-il) anilina (**I-14-a**) (30 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se preparó mediante TLC (diclorometano / metanol = 10/1) para obtener 2-alil-1- (7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridin-2-il) -6 - ((4- (7-metil-2,7-diazaespiro [3.5] nonan-2-il) fenil) amino) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (representada por la fórmula **I-14**) como un sólido amarillo (28 mg, 46,78%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ NMR 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,71 (d, *J* = 40,7 Hz, 1 H), 7,86 (dd, *J* = 15,2, 7,9 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,41 (ddd, *J* = 29,8, 17,3, 7,9 Hz, 2H), 6,46 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 5,73 (ddt, *J* = 16,4, 10,3, 6,1 Hz, 1 H), 5,04 (dd, *J* = 10,2, 1,1 Hz, 1 H), 4,98 - 4,91 (m, 2 H), 4,76 (dt, *J* = 23,8, 14,4 Hz, 2H), 3,62 (s, 4H), 3,06 (dt, *J* = 16,0, 6,9 Hz, 1 H), 2,95 - 2,67 (m, 5 H), 2,55 (s, 3 H), 2,25 (dt, *J* = 15,2, 7,4 Hz, 2H), 1,98 (t, *J* = 5,3 Hz, 4 H), 1,59 (s, 3 H). LC- MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> =553.

#### [0693] Realización 16



[0694] Paso 1:

[0695] 2-cloro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridina (**I-16-a**) (23,0 mmol) se disolvió en tolueno (30 ml), se añadió oxibromuro de fósforo (46 mmol) a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 16 horas. El valor de pH de la mezcla de reacción se ajustó a 9 mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró con succión, el producto bruto se evaporó a sequedad, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo / acetato de etilo = 100 / 0-50 / 50) para obtener el compuesto objetivo 2-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridina (**I-16-b**) (4,0 g, 89%) como un sólido gris. LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> =198.

[0696] Paso 2:

[0697] 2-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridina (**I-16-b**) (18,0 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml), se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (27,0 mmol, 70%) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, el valor de pH de la mezcla de reacción se ajustó a 9 mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, 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 con succión, se evaporó a sequedad y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna (diclorometano / metanol = 100 / 0-97 / 3) para obtener el compuesto objetivo 2-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridina 1-óxido (**I-16-c**) (3,2 g, 84%) como un sólido blanco. LC-MS:  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> = 216.

[0698] Paso 3:

[0699] 1-óxido de 2-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridina (**I-16-c**) (15,0 mmol) se disolvió en anhídrido acético (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 horas y la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El valor de pH de la mezcla de reacción se ajustó a 9 mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró con succión, el producto bruto se evaporó a sequedad, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo / acetato de etilo = 100 / 0-50 / 50) para obtener el compuesto objetivo acetato de 2-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridin-7-ilo (**I-16-d**) (2,7 g, 71%) como un sólido amarillo. LC-MS:  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> = 256.

[0700] Paso 4:

[0701] Acetato de 2-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridin-7-ilo (**I-16-d**) (11,0 mmol) se disolvió en etanol (15 ml) y agua (10 ml), se le añadió hidróxido de potasio (12,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró con succión, el producto bruto se evaporó a sequedad y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo / acetato de etilo = 100 / 0-50 / 50) para obtener el compuesto objetivo 2-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridin-7-ol (**I-16-b**) (1,50 g, 66%) como un sólido blanco. LC-MS:  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> = 214.

[0702] Paso 5:

[0703] 2-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridin-7-ol (**I-16-e**) (7,0 mmol) se disolvió en diclorometano (50 ml) y se le añadió 3-oxo-115-benzo [*d*] [1,2] yodoazol-1,1,1 (3*H*) -triacetato (14,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para obtener un producto bruto, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo / acetato de etilo = 100 / 0-50 / 50) para obtener el compuesto objetivo 2-bromo-5,6-dihidro-7*H*-ciclopenta [*b*] piridin-7-ona (**I-16-f**) (1,20 g, 81%) como un sólido blanco. LC-MS:  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> = 212.

[0704] Paso 6:

[0705] 2-bromo-5,6-dihidro-7*H*-ciclopenta [*b*] piridin-7-ona (**I-16-f**) (3,54 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (10 ml), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se le añadió bromuro de

metilmagnesio (7,07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó agregando agua, se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, el filtrado se evaporó a sequedad para obtener un producto bruto y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo / acetato de etilo = 100 / 0-50 / 50) para obtener el compuesto objetivo 2-bromo-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta [b] piridin-7-ol (**I-16-g**) (320 mg, 39,7%) como un sólido blanco. LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> = 229.

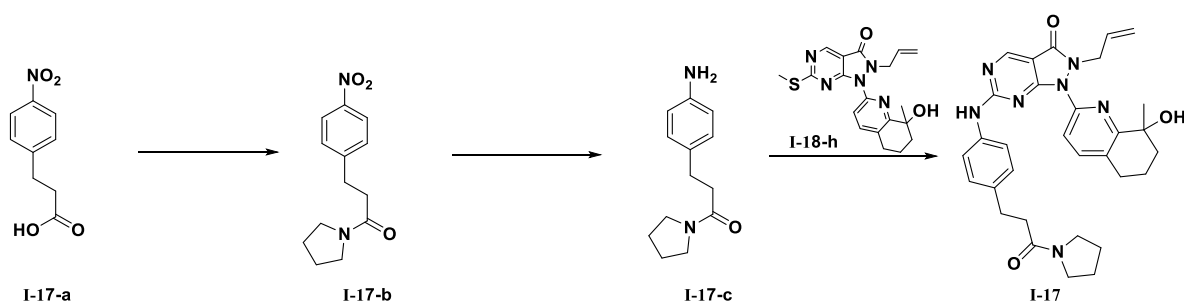
[0706] Paso 7:

[0707] 2-alil-6- (metiltio) -1, 2-dihidro-3H-pirazolo [3, 4-*d*] pirimidin-3-ona (**I-1-f**) (1,54 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano anhidro (20 ml) y se añadió *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-dimetiletil-1,2-diamina (2,81 mmol), yoduro cuproso (1,40 mmol), carbonato de potasio (1,96 mmol) y 2-bromo-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta [b] piridin-7-ol (**I-16-g**) (1,40 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C bajo la protección de nitrógeno y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó para obtener un producto bruto, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo / acetato de etilo = 100 / 0-50 / 50) para obtener el compuesto objetivo 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-16-h**) (170 mg, 32,8%) como un sólido blanco. LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> = 370.

[0708] Paso 8:

[0709] 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-16-h**) (0,23 mmol) se disolvió en tolueno (15 ml), se le añadió ácido 3-clorofenoxifórmico (0,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, luego la mezcla de reacción se evaporó a sequedad, el intermediario de sulfóxido obtenido se disolvió en dimetilsulfóxido (10 ml); 4- (4-metilpiperazin-1-il) anilina (**I-16-f**) (0,25 mmol) y ácido trifluoroacético (0,3 ml) se añadieron y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 16 horas. El valor de pH de la mezcla de reacción se ajustó a 9 con solución saturada de carbonato de sodio, se le añadieron agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL) y las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se evaporó a sequedad, y se preparó y purificó por fase líquida para obtener 2-alil-1- (7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta [b] piridin-2-il) -6 - ((4- (4-metilpiperazin-1-il) fenil) amino) -1,2-dihidro-3H-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (**I-16**) como un sólido blanco (25 mg, 21,2%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,11 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,27 (s, 2 H), 7,94 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,77-7,53 (m, 3 H), 6,92 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 5,76-5,63 (m, 1 H), 5,00 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 4,87 (d, J = 17,1 Hz, 1 H), 4,81-4,54 (m, 3 H), 3,11 (s, 4 H), 3,04-2,92 (m, 1 H), 2,81 (dd, J = 15,1, 8,0 Hz, 1 H), 2,48 (s, 4 H), 2,24 (s, 3 H), 2,14 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 2,01 (dd, J = 15,3, 7,7 Hz, 1 H), 1,46 (s, 3 H). LC- MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> = 513.

[0710] **Realización 17**



[0711] Paso 1:

[0712] Ácido 3-(4-nitrofenil) propiónico (300 mg, 1,54 mmol) y pirrolidina (**I-17-a**) (131 mg, 1,84 mmol) se disolvieron en 5 ml de diclorometano y se añadió una solución de anhídrido propilfosfónico (1,47 g, 50%, 2,31 mmol) y la reacción se llevó a cabo a 15 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se purificó pasándola a través de una columna (metanol / diclorometano = 0-10%) para obtener un sólido blanco (**I-17-b**) (300 mg, 78,6%). LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> = 249.

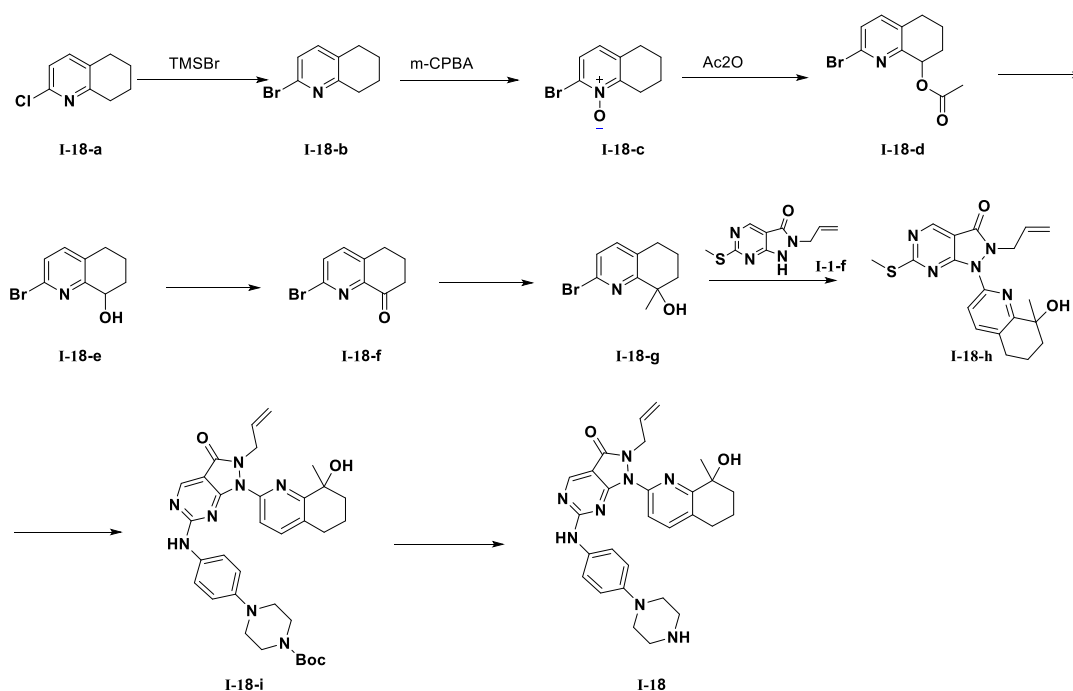
[0713] Paso 2:

[0714] 3-(4-nitrofenil)-1-pirrolidin-1-ilpropan-1-ona (**I-17-b**) (50 mg, 0,20 mmol) se disolvió en 10 ml de metanol, se añadió Pd al 10% / C (30 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 15 °C con hidrógeno (15 psi (1.05 kg / cm<sup>2</sup>) durante 2 horas. El residuo se filtró y se concentró para obtener un sólido blanco (**I-17-c**) (40 mg, 91%). LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> = 219.

[0715] Paso 3:

[0716] 2-alil-1-(8-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-quinolin-2-il)-6-metiltio-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-ona (**I-18-h**) (40, 0,10 mmol) se disolvió en 10 ml de tolueno y se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (32 mg, 0,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. Se añadieron diisopropiletilamina (30 mg, 0,23 mmol) y 3-(4-aminofenil)-1-pirrolidin-1-ilpropan-1-ona (**I-17-c**) (27 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró y se preparó mediante TLC (diclorometano / metanol = 10/1) para obtener 2-alil-1-(8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-il)-6-((4-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propil)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-ona (**I-17**) (28,55 mg, 49%) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H NMR H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,83 (s, 1 H), 7,74 (dd, J = 18,0, 8,3 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 5,81 - 5,66 (m, 1 H), 5,05 (dd, J = 10,2, 1,1 Hz, 1 H), 4,94 (ddd, J = 14,9, 10,8, 3,6 Hz, 2 H), 4,81 - 4,68 (m, 1 H), 3,39 (dd, J = 11,5, 4,8 Hz, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,91 (dt, J = 10,7, 7,3 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,14 - 1,93 (m, 3 H), 1,92 - 1,75 (m, 5 H), 1,62 (d, J = 8,4 Hz, 3 H). LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> = 554.

[0717] **Realización 18**



[0718] Paso 1:

[0719] 2-cloro-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (2 g, 11,93 mmol) (**I-18-a**) se disolvió en 40 ml de acetonitrilo y se le añadió bromotrimetilsilano (7,3 g, 43,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en microondas a 150 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con diclorometano (30 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener un producto bruto, el producto bruto se purificó pasándolo por una columna (acetato de etilo / éter de petróleo = 0-100%) para obtener el producto 2-bromo-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (**I-18-b**) (2,4 g, 95%) como un aceite incoloro. LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> = 554.

[0720] Paso 2:

[0721] 2-bromo-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (**I-18-b**) (2,4 g, 11 mmol) se disolvió en 20 ml de diclorometano y se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (3,3 g, 70%, 14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (30 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener un producto bruto, el producto bruto se purificó pasándolo por una columna (acetato de etilo / éter de petróleo = 0-50%) para obtener el producto 1-óxido de 2-bromo-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (**I-18-c**) (2,36 g, 91%) como un sólido blanco. LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> = 228.

[0722] Paso 3:

[0723] 1-óxido de 2-bromo-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (**I-18-c**) (2,36 g, 10,3 mmol) se disolvió en 50 ml de anhídrido acético y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y purificó pasándola a través de una columna (acetato de etilo / éter de petróleo = 0-50%) para obtener el producto acetato de 2-bromo-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ilo (**I-18-d**) (2,2 g, 79%) como un aceite incoloro. LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> = 270.

[0724] Paso 4:

[0725] Acetato de 2-bromo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ilo (**I-18-d**) (2,2 g, 8,17 mmol) se disolvió en 20 ml de etanol y se añadió una solución de KOH (500 mg, 8,93 mmol) disuelta en 50 ml de etanol y la mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se agregaron 50 mL de agua al residuo y la mezcla se extrajo con diclorometano (50 mL x 2), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener un producto aceitoso incoloro 2- bromo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ol (**I-18-e**) (1,6 g, 86%). LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> = 228.

[0726] Paso 5:

[0727] 2-bromo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ol (**I-18-e**) (1,6 g, 7,0 mmol) se disolvió en 50 ml de diclorometano, se añadió reactivo de Dess-Martin (8 g, 18,86 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa de tiosulfato de sodio, se extrajo con diclorometano (30 ml x 2), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener un producto crudo, el producto crudo se purificó pasándolo a través de una columna (acetato de etilo / éter de petróleo = 0-50%) para obtener 2-bromo-6,7-dihidroquinolin-8 (5H)-ona (**I-18-f**) (760 mg, 59%) como un sólido blanco. LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> = 242.

[0728] Paso 6:

[0729] 2-bromo-6,7-dihidroquinolin-8 (5H)-ona (**I-18-f**) (1,2 g, 5,3 mmol) se disolvió en 50 ml de tetrahydrofurano y se añadió bromuro de metilmagnesio 3 M (2,6 ml, 7,8 mmol) a 0 °C, y después de la adición, la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, la fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener un producto bruto, el producto bruto se purificó pasándolo a través de una columna (acetato de etilo / éter de petróleo = 0-50%) para obtener 2-bromo-8-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ol (**I-18-g**) (1,3 g, 82%) como un sólido blanco. LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> = 226.

[0730] Paso 7:

[0731] Una mezcla de 2-bromo-8-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ol (**I-18-g**) (750 mg, 3,10 mmol), mezcla de 2-alil-6-metiltio-1H-pirazolo [1] [3,4-d] pirimidin-3-ona (**I-1-f**) (688 mg, 3,10 mmol), yoduro cuproso (592 mg, 3,0978 mmol), carbonato de potasio (855 mg, 6,1955 mmol) y N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-dimetiletano-1,2-diamina (410 mg, 4,65 mmol) se suspendió en 20 ml de dioxano y la mezcla se agitó a 95 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para obtener un producto bruto, el producto bruto se purificó pasándolo a través de una columna (acetato de etilo / éter de petróleo = 0-60%) para obtener 2-alil-1- (8-hidroxi-8- metil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-il) -6- (metiltio) -1,2-dihidro-3H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-ona (**I-18-h**) (430 mg, 36,2%) como un sólido blanco. LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> = 384.

[0732] Paso 8:

[0733] 2-alil-1- (8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-il) -6- (metiltio) -1,2-dihidro-3H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-ona (**I-18-h**) (40 mg, 0,10 mmol) se disolvió en 10 ml de tolueno y se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (30 mg, 0,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20° C durante 2 horas. Se añadieron diisopropiletilamina (30 mg, 0,23 mmol) y 4- (4-aminofenil) piperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo (33 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción

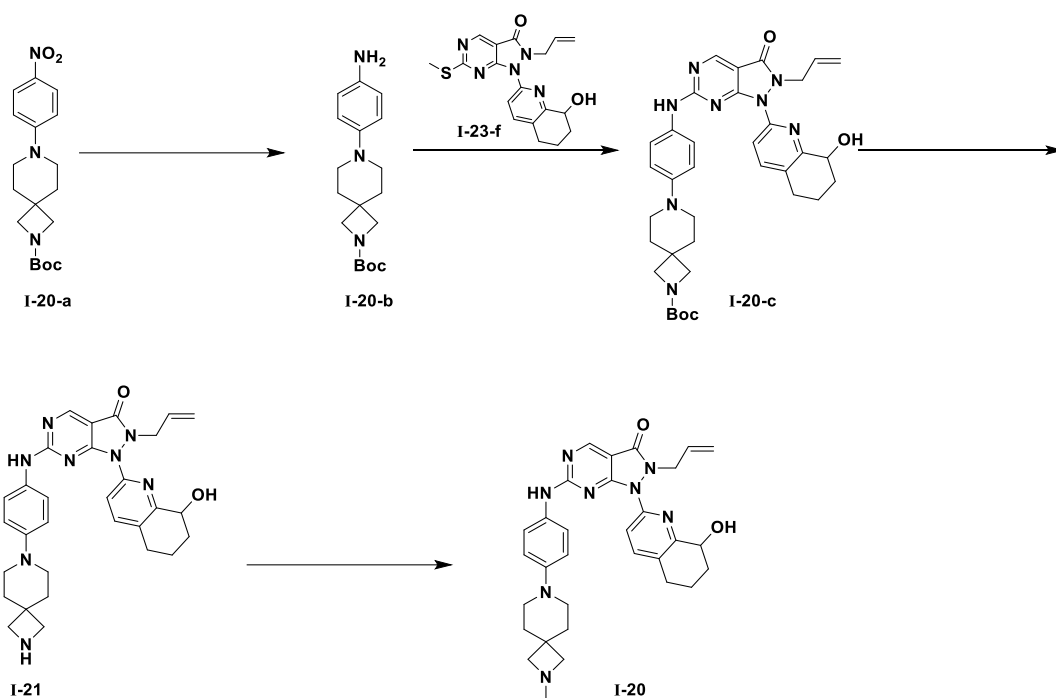
se concentró y se preparó mediante TLC (diclorometano / metanol = 10/1) para obtener 4- (4 - ((2-alil-1- (8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-il) -3-oxo-2,3-dihidro-*tert*-butil-4-1*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-6-il) amino) fenil) piperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo (**I-18-i**) (25 mg, 39,12%) como un sólido amarillo. LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 613$ .

[0734] Paso 9:

[0735] 4- (4 - ((2-alil-1- (8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-il) -3-oxo-2,3-dihidro-*tert*-butil-4-1*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-6-il) amino) fenil) piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**I-18-i**) (25 mg, 0,041 mmol) se disolvió en 3 ml de diclorometano y se añadió una solución de ácido clorhídrico / dioxano (3 ml, 4 M), luego la mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se preparó mediante HPLC para obtener un sólido blanquecino 2-alil-1- (8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-il) -6 - ((4- (piperazin-1-il) fenil) amino) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (**I-18**) (19 mg, 94,14%).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8,81 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,80 - 7,70 (m, 2 H), 7,62 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2 H), 7,18 - 6,92 (m, 2 H), 5,81 - 5,60 (m, 1 H), 5,05 (dd,  $J = 10,2, 1,2$  Hz, 1 H), 4,99 - 4,91 (m, 2 H), 4,79 (dd,  $J = 16,1, 6,3$  Hz, 1 H), 3,38 (d,  $J = 10,4$  Hz, 8 H), 2,99 - 2,79 (m, 2 H), 2,18 - 1,93 (m, 3 H), 1,92 - 1,77 (m, 1 H), 1,63 (s, 3 H). LC- MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 513$ .

[0736] **Realización 19**





[0739] Paso 1:

[0740] 7- (4-nitrofenil) -2,7-diazaespiro [3-4] nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo (80 mg, 0,23 mmol) (representado por la fórmula **I-20-a**) y paladio sobre carbono al 10% (30 mg) se añadieron a 25 ml de metanol, y el matraz de reacción se ventiló tres veces con un globo de hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a sequedad para obtener 70 mg de 7- (4-aminofenil) -2,7-diazaespiro [3-4] nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo (**I-20-b**) como un sólido marrón, que se utilizó directamente en el siguiente paso. El rendimiento fue del 95%. LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> =318.

[0741] Paso 2:

[0742] Se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (38 mg, 0,17 mmol) a una solución de 2-alil-1- (8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il) -6- (metiltio) -1,2 -dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (53 mg, 0,143 mmol) (**I-23-f**) en 15 mL de tolueno, y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una mezcla de 7- (4-aminofenil) -2,7-diazaespiro [3-4] nonano-2-carboxilato de *ter*-butilo (60 mg, 0,189 mmol) (**I-20-b**) y 0,2 mL de *N, N*-diisopropiletilamina en 3 ml de diclorometano en la mezcla de reacción anterior se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para obtener un producto bruto, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina {metanol amoniacal 7 M: (diclorometano: acetato de etilo = 8: 2)} = 1:13 para obtener 70 mg de 7- (4 - ((2-alil-1- (8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il) -3-oxo- 2,3-dihidro-1*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-6-il) amino) fenil) -2,7-diazaespiro [3.5] nonano-2-carboxilato de metilo (**I-20-c**) como un sólido amarillo, rendimiento: 76 %. LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> =639.

[0743] Paso 3:

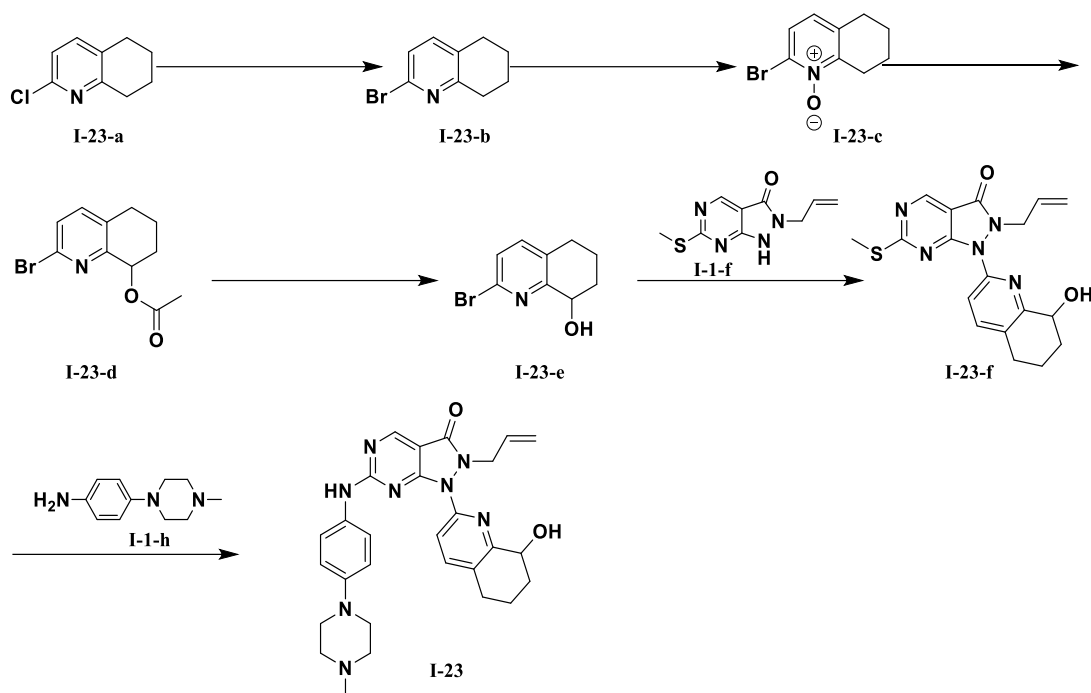
[0744] Se añadió 7- (4 - ((2-alil-1- (8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il) -3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazolo [3, 4-*d*] pirimidin-6-il) amino) fenil) -2,7-diazaespiro [3.5] nonano-2-carboxilato de metilo (**I-20-c**) (70 mg, 0,11 mmol) a una solución mixta de 5 ml de diclorometano y 5 ml de ácido trifluoroacético y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se le añadieron 30 mL de diclorometano y 2 mL de metanol, la mezcla obtenida se lavó con solución saturada de carbonato de sodio (10 mL), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó por cromatografía en capa fina {Metanol amoniacal 7 M: (diclorometano: acetato de etilo = 8: 1)} = 1: 9 para obtener 45 mg de 6 - ((4- (2,7-diazaespiro [3.5] nonan-7-il) fenil) amino) -2-alil-1- (8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-il) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (**I-21**) como un sólido amarillo, rendimiento: 76 %. <sup>1</sup>H NMR H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (s, 1 H), 7,65 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,58 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 6,90 (d, *J* = 9,1 Hz, 2 H), 5,73 (ddt, *J* = 16,3, 10,3, 6,0 Hz, 1 H), 5,07 (dd, *J* = 10,2, 1,1 Hz, 1 H), 5,00 (dd, *J* = 17,1, 1,2 Hz, 1 H), 4,73 (t, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 4,69 - 4,67 (d, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 3,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 4 H), 3,13 - 3,05 (m, 4 H), 2,94 - 2,78 (m, 2 H), 2,35 - 2,20 (m, 1 H), 2,06 (m, 1 H), 1,99 - 1,78 (m, 6 H). LC- MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> = 539.

[0745] Paso 4:

[0746] 6 - ((4- (2,7-diazaespiro [3.5] nonan-7-il) fenil) amino) -2-alil-1- (8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-ilo) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (25 mg, 0,046 mmol) (**I-21**), 0,1 ml de solución acuosa de formaldehído y acetato de borohidruro de sodio (30 mg, 0,14 mmol) se añadieron a 8 ml de metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se le añadieron 20 mL de diclorometano y 1 mL de metanol, la mezcla obtenida se lavó con solución saturada de carbonato de sodio (5 mL), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó por cromatografía en capa fina {Metanol amoniacal 7 M: (diclorometano: acetato de etilo = 8: 2)} = 1:10 para obtener 45 mg de 2-alil-1- (8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-ilo) -6 - ((4- (2-metil-2,7-diazaespiro [3.5] nonan-7-il) fenil) amino) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (**I-20**) como un sólido amarillo con un rendimiento del 58%. <sup>1</sup>H NMR H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,79 (s, 1 H), 7,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 6,90 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 5,74 (ddt, *J* = 16,3, 10,3, 6,0 Hz, 1 H), 5,08 (dd, *J* = 10,2, 1,0 Hz, 1 H), 5,00 (dd, *J* = 17,1, 1,2 Hz, 1H), 4,77 - 4,63 (m, 3H), 3,18 - 3,04 (m, 8H), 2,96 - 2,78 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,35 - 2,21 (m, 1H), 2,12 - 2,00 (m, 1 H), 1,98 - 1,79 (m, 6 H). LC- MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> = 553.

[0747] **Realización 23**



[0748] Paso 1:

[0749] Se añadió 2-cloro-5,6,7,8-tetrahydroquinolina (**I-23-a**) (0,71 g, 4,23 mmol) y bromotrimetilsilano (3 g, 19,6 mmol) a 15 ml de acetonitrilo y la mezcla se calentó y agitó a 150 °C durante 3 horas en condiciones de microondas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió y se concentró, se agregaron lentamente 10 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio hasta que el valor del pH fue aproximadamente 10; luego la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano (3 x 30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener un producto bruto, el producto bruto se purificó a través de una columna (acetato de etilo: éter de petróleo = 0-15%) para obtener 0,82 g de 2-bromo-5,6,7,8-tetrahydroquinolina (**I-23-b**) como aceite incoloro, rendimiento: 91 %. LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> = 212.

[0750] Paso 2:

[0751] 2-Bromo-5,6,7,8-tetrahydroquinolina (**I-23-b**) (0,82 g, 3,9 mmol) a 25 ml de diclorometano, luego, también se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico al 77% (1,32 g, 5,9 mmol) a 25 ml de diclorometano y la mezcla se añadió a una solución del compuesto 2, se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y la fase acuosa se extrajo con diclorometano tres veces (3 x 30 ml), la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener un producto en bruto, el producto en bruto se purificó mediante una columna (acetato de etilo: éter de petróleo = 0-80%) para obtener 0,82 g de 1-óxido de 2-bromo-5,6,7,8-tetrahydroquinolina (**I-23-c**) como un sólido blanco, rendimiento: 93 %. LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> = 228.

[0752] Paso 3:

[0753] 1-óxido de 2-bromo-5,6,7,8-tetrahydroquinolina (**I-23-c**) (0,82 g, 3,6 mmol) se disolvió en 20 ml de anhídrido acético y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y luego se le agregaron 30 mL de diclorometano, la mezcla se lavó dos veces con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 10 mL), luego se lavó una vez con 10 mL de solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, luego se pasó el residuo a través de una columna (acetato de

etilo: éter de petróleo = 0-30%) para obtener 0,74 g de acetato de 2-bromo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ilo (**I-23-d**) como aceite incoloro, rendimiento: 76 %. LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 270$ .

[0754] Paso 4:

[0755] Acetato de 2-bromo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ilo (**I-23-d**) (0,74 g, 2,7 mmol) se añadió a 20 ml de etanol, luego se le añadieron 20 ml de una solución de hidróxido de potasio (154 mg, 2,75 mmol) en etanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron 25 ml de agua a la mezcla de reacción, se evaporó la mayor parte del etanol; luego la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL), se lavó con 20 mL de solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, luego el residuo se pasó a través de una columna (acetato de etilo: éter de petróleo = 0-50%) para obtener 0,58 g de 2-bromo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ol (**I-23-e**) como aceite incoloro, rendimiento: 93 %.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,31 (t,  $J = 5,1$  Hz, 1 H), 4,71 (t,  $J = 6,6$  Hz, 0 H), 3,55 (s, 0 H), 2,87 - 2,68 (m, 2 H), 2,32 - 2,18 (m, 1 H), 2,09 - 1,95 (m, 1 H), 1,90 - 1,74 (m, 2 H). LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 227$ .

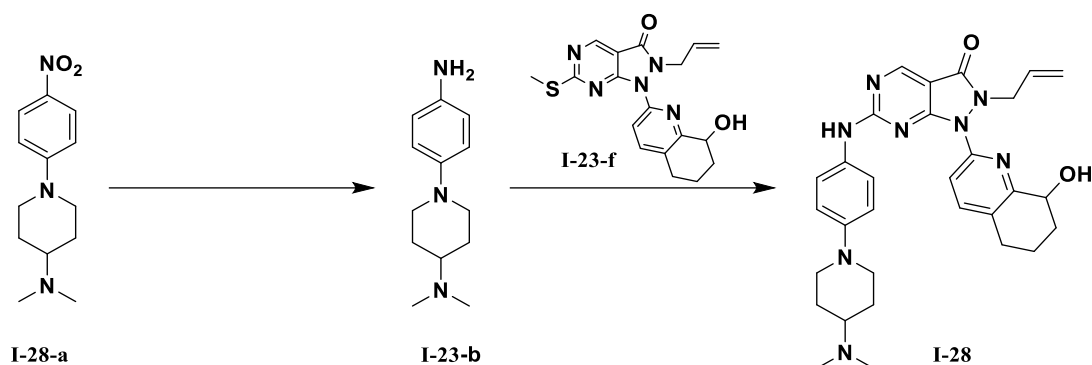
[0756] Paso 5:

[0757] 2-bromo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ol (**I-23-e**) (0,58 g, 2,54 mmol), 2-alil-6- (metiltio) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (0,58 g, 2,61 mmol) (**I-1-f**), yoduro cuproso (0,5 g, 2,6 mmol), carbonato de potasio (0,72 g, 5,22 mmol) y  $N^1, N^2$ -dimetiletilendiamina (0,46 g, 5,2 mmol) se añadieron a 20 ml de 1,4-dioxano y la mezcla se agitó durante la noche a 100 °C bajo la protección de argón. El producto de reacción se enfrió y se concentró para obtener un producto bruto, luego el producto bruto se purificó pasándolo a través de una columna (metanol: diclorometano = 0-10%) para obtener 0,50 g de 2-alil-1- (8-hidroxi 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-il) -6- (metiltio) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (**I-23-f**) como un sólido blanco, rendimiento: 50 %. LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 370$ .

[0758] Paso 6:

[0759] Se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (38 mg, 0,17 mmol una solución de 2-alil-1- (8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-il) -6- (metiltio) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (53 mg, 0,14 mmol) (**I-23-f**) en 20 mL de tolueno, y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. 4- (4-metilpiperazin-1-il) anilina (35 mg, 0,18 mmol) (**I-1-h**) y 0.2 mL de *N, N*-diisopropiletilamina se añadieron a la mezcla de reacción anterior y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para obtener un producto bruto y el producto bruto se purificó pasándolo por una columna (metanol: diclorometano = 0-20%), y luego se preparó mediante cromatografía líquida de alta resolución para obtener 34 mg de 2-alil-1- (8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-il) -6- ((4- (4-metilpiperazin-1-il (fenil) amino) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (**I-23**) como un sólido amarillo, rendimiento: 34 %.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,78 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,64 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1 H), 7,58 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 7,43 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 6,89 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2 H), 5,72 (ddt,  $J = 16,4$ , 10,3, 6,0 Hz, 1 H), 5,06 (dd,  $J = 10,2$ , 0,9 Hz, 1 H), 4,99 (dd,  $J = 17,1$ , 1,2 Hz, 1 H), 4,72 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1 H), 4,67 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2 H), 3,90 (s, 1 H), 3,24 - 3,13 (m, 4 H), 2,94 - 2,75 (m, 2 H), 2,67 - 2,55 (m, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 2,33 - 2,24 (m, 1 H), 2,06 - 2,03 (m, 1 H), 1,91 - 1,77 (m, 2 H). LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 513$ .

[0760] **Realización 28**



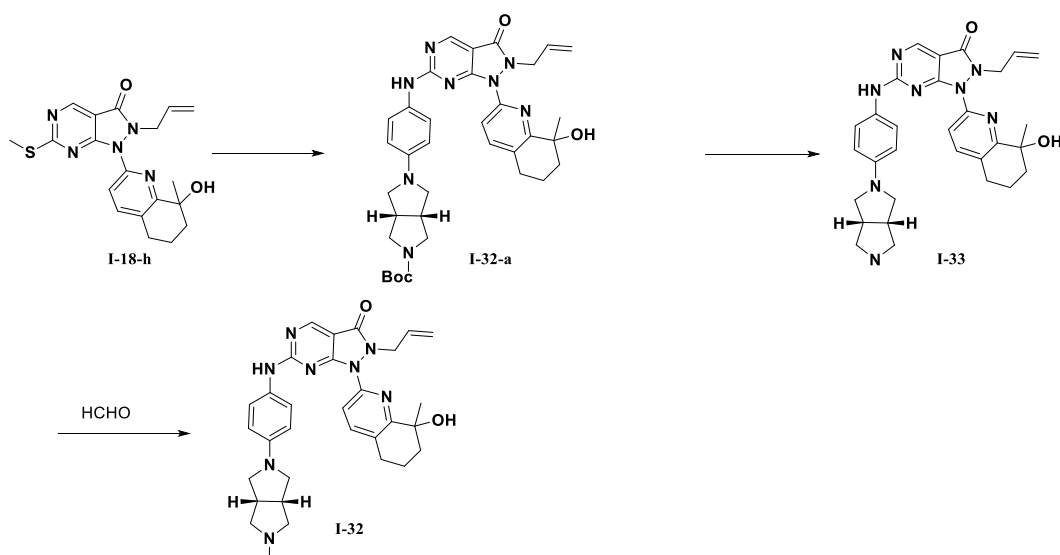
[0761] Paso 1:

[0762] *N, N*-dimetil-1- (4-nitrofenil) piperidin-4-amina (60 mg, 0,24 mmol) (**I-28-a**) y paladio sobre carbono al 10% (30 mg) se añadieron a 25 ml de metanol, y el matraz de reacción se ventiló tres veces con un globo de hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a sequedad para obtener 50 mg de 1- (4-aminofenil) -*N, N*-dimetilpiperidin-4-amina (**I-28-b**) como un sólido marrón, que se utilizó directamente en el siguiente paso. El rendimiento fue del 95%. LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 220$ .

[0763] Paso 2:

[0764] Se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (30 mg, 0,134 mmol) a una solución de 2-alil-1- (8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il) -6- (metiltio) -1,2 -dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (40 mg, 0,108 mmol) (**I-23-f**) en 15 mL de tolueno, y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. 1- (4-aminofenil) -*N, N*-dimetilpiperidin-4-amina (50 mg, 0,228 mmol) (**I-28-b**) y 0,2 mL de *N, N*-diisopropiletilamina se añadieron a la mezcla de reacción anterior y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para obtener un producto bruto, el producto bruto se preparó mediante cromatografía líquida de alta resolución para obtener 25 mg de formiato de 2-alil-6 - ((4- (4- (dimetilamino) piperidin-1-il) fenil) amino) -1- (8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (**I-28**) como un sólido amarillo con un rendimiento del 42%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,78 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,61 (q,  $J = 8,3$  Hz, 2 H), 7,46 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2 H), 6,88 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 5,78 - 5,65 (m, 1 H), 5,07 (d,  $J = 10,2$  Hz, 1 H), 4,98 (d,  $J = 17,1$  Hz, 1 H), 4,72 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1 H), 4,66 (d,  $J = 5,4$  Hz, 2 H), 3,72 (d,  $J = 12,0$  Hz, 2 H), 3,06 (t,  $J = 11,7$  Hz, 1 H), 2,95 - 2,81 (m, 2 H), 2,75 (t,  $J = 11,9$  Hz, 2 H), 2,66 (s, 6 H), 2,30 (m, 1 H), 2,18 - 1,98 (m, 3 H), 1,85 (m, 4 H). LC- MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 541$ .

[0765] **Realización 32 y realización 33**



[0766] Paso 1:

[0767] 2-alil-1- (8-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5*H*-quinolin-2-il) -6-metiltio-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (40 mg, 0,104 mmol) (**I-18-h**) se disolvió en 10 ml de tolueno y se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (30 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. Se añadió diisopropiletilamina (30 mg, 0,23 mmol) y (3*aR*, 6*aS*) -2- (4-aminofenil) -1,3,3*a*, 4,6,6*a*-hexahidropirrolo [3,4-*c*] pirrol-5-carboxilato de *ter*-butilo (30 mg, 0,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se preparó mediante TLC (diclorometano / metanol = 10/1) para obtener (3*aR*, 6*aS*) -5- (4 - ((2-alil-1- (8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-il) -3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-6-il) amino) fenil) hexahidropirrolo [3,4-*c*] pirrol-2 (1*H*) -carboxilato de *ter*-butilo (**I-32-a**) (35 mg, 52,53%) como un sólido amarillo. LC-MS: *m/z*: (*M*+*H*)<sup>+</sup> = 639.

[0768] Paso 2:

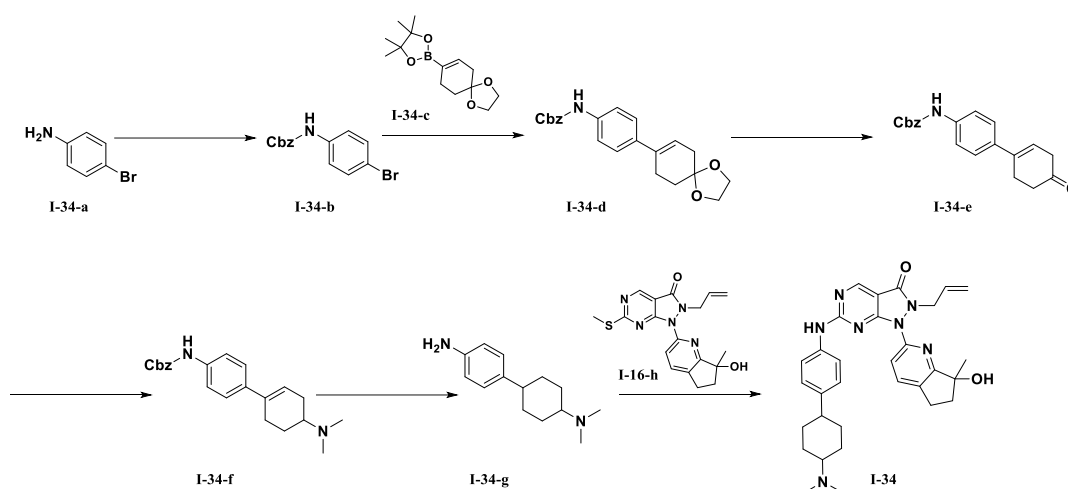
[0769] (3*aR*, 6*aS*) -5- (4 - ((2-alil-1- (8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-il) -3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-6-il) amino) fenil) hexahidropirrolo [3,4-*c*] pirrol-2 (1*H*) -carboxilato de *ter*-butilo (**I-32-a**) (35 mg, 0,055 mmol) se disolvió en 3 ml de diclorometano, se le añadieron 6 ml de una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para obtener 2-alil-6 - ((4 - ((3*aR*, 6*aS*) hexahidropirrolo [3,4-*c*] pirrolo-2 (1*H*) -il) fenil) amino) -1- (8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-il) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (**I-33**) (30 mg, 95,21%) como un sólido de color marrón amarillento. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,76 (s, 1 H), 7,71 (s, 2 H), 7,50 (d, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 6,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 5,89 - 5,56 (m, 1 H), 5,05 (d, *J* = 10,1 Hz, 1 H), 4,96 (s, 1 H), 4,80 (d, *J* = 6,1 Hz, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 3,26 (s, 5 H), 3,24 (s, 1 H), 2,89 (d, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 2,16 - 1,95 (m, 4 H), 1,86 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 1,63 (s, 3 H). LC- MS: *m/z*: (*M*+*H*)<sup>+</sup> = 539.

[0770] Paso 3:

[0771] 2-alilo-6 - ((4 - ((3*aR*, 6*aS*) hexahidropirrolo [3,4-*c*] pirrolo-2 (1*H*) -il) fenil) amino) -1- (8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-il) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (**I-33**) (30 mg, 0,052 mmol) se disolvió en 2 ml de metanol y se añadió una solución acuosa de formaldehído al 37% (21 mg, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro

de sodio (22 mg, 0,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20°C. °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró y se preparó mediante TLC (diclorometano / metanol = 10/1) para obtener 20 mg de un sólido amarillo, luego se preparó el sólido en fase líquida para obtener 2-alil-1- (8-hidroxi-8- metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il) -6 - ((4 - ((3a*R*, 6a*S*) -5-metilhexahidropirrol [3,4-*c*] pirrol-2 (1*H*) -il) fenil) amino) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (**I-32**) (8,5 mg, 29%) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ8,78 (s, 1 H), 7,72 (s, 2 H), 7,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 6,79 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 5,73 (ddd, *J* = 16,7, 10,2, 6,0 Hz, 1H), 5,05 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4,99 - 4,92 (m, 2 H), 4,79 (dd, *J* = 16,1, 6,3 Hz, 1 H), 3,53 - 3,38 (m, 4 H), 3,18 (d, *J* = 7,1 Hz, 4 H), 3,03 (d, *J* = 10,4 Hz, 2 H), 2,96 - 2,83 (m, 2 H), 2,74 (s, 3 H), 2,13 - 1,97 (m, 4 H), 1,93 - 1,80 (m, 1 H), 1,63 (s, 3 H). LC-MS: *m/z*: (M+H)<sup>+</sup> = 553.

#### [0772] Realización 34



#### [0773] Paso 1:

[0774] 4-bromoanilina (**I-34-a**) (58,1 mmol) se disolvió en tolueno (250 ml), se añadieron carbonato de potasio (87,2 mmol) y cloroformiato de bencilo (87,2 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas bajo la protección de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se evaporó a sequedad para obtener un producto bruto y el producto bruto se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo para obtener 15,2 g del compuesto objetivo (4-bromofenil) carbamato de bencilo (**I-34-b**) como un sólido blanco con un rendimiento del 85,4%. LC-MS: *m/z*: (M+H)<sup>+</sup> = 306.

#### [0775] Paso 2:

[0776] (4-bromofenil) carbamato de bencilo (**I-34-b**) (16,0 mmol) se disolvió en 1,2-dimetoxietano (50 ml) y 4,4,5,5-tetrametil-2- (1,4-dioxaspiro [4.5] dec-7-en-8-ilo) -1,3,2-dioxaborolano (representado por la fórmula **I-34-c**) (16,0 mmol), carbonato de sodio (42,0 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina) paladio (1,6 mmol) se añadieron 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 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 5,6 g del compuesto objetivo 4- (1,4-dioxaspiro [4.5] dec-7-en-8-il) fenil) carbamato de bencilo (**I-34-d**) como un sólido blanco con un rendimiento del 94%. LC-MS: *m/z*: (M+H)<sup>+</sup> = 367.

#### [0777] Paso 3:

[0778] (4- (1,4-dioxaspiro [4.5] dec-7-en-8-il) fenil) carbamato de bencilo (**I-34-d**) (15,0 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml). Se añadió ácido clorhídrico (20 ml, 4 mmol / L) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se agitó durante 16 horas. El valor de pH de la mezcla de reacción se ajustó a 9 con carbonato de potasio, se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad para obtener 4,0 g del compuesto objetivo (4'-oxo-2',3',4',5'-tetrahidro- [1,1'-bifenil] -4-il) carbamato de bencilo (**I-34-e**) como un sólido amarillo con un rendimiento del 81%. LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> =322.

[0779] Paso 4:

[0780] (4'-oxo-2',3',4',5'-tetrahidro- [1,1'-bifenil] -4-il) carbamato de bencilo (**I-34-e**) (12,0 mmol) se disolvió en diclorometano (25 ml), se añadieron clorhidrato de dimetilamina (25,0 mmol), diisopropiletilamina (25,0 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (37,0 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad para obtener un producto crudo, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano / metanol = 100 / 0-95 / 5) para obtener 3,5 g del compuesto objetivo (4'- (dimetilamino) -2',3',4',5'-tetrahidro- [1,1'-bifenil] -4-il) carbamato de bencilo (**I-34-f**) como un sólido amarillo con un rendimiento del 80%. LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> =351.

[0781] Paso 5:

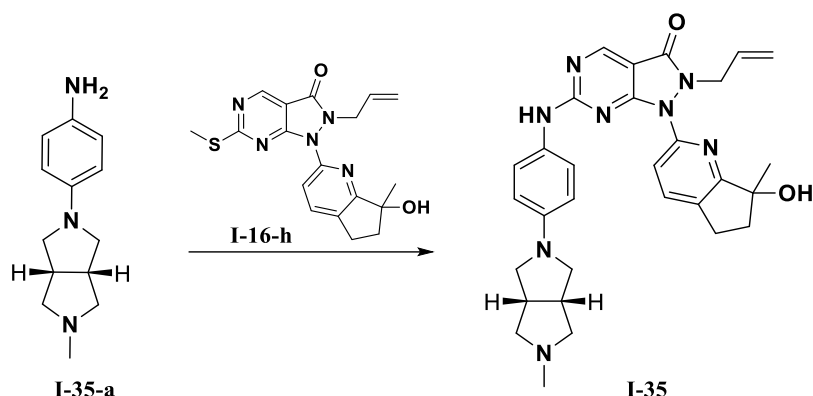
[0782] (4'- (dimetilamino) -2',3',4',5'-tetrahidro- [1,1'-bifenil] -4-il) carbamato de bencilo (**I-34-f**) (10,0 mmol) se disolvió en metanol (20 ml), se le añadió paladio sobre carbono (350 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas; la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para obtener un producto bruto, el producto bruto se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo para obtener 1,2 g del compuesto objetivo 4- (4- (dimetilamino) ciclohexil) anilina (**I-34-g**) como un sólido blanco con un rendimiento del 55%. LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> =219.

[0783] Paso 6:

[0784] 2-alil-1- (7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [b] piridin-2-il) -6- (metiltio) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (**I-16-h**) (0,14 mmol) se disolvió en tolueno (10 ml), se le añadió ácido 3-clorofenoxifórmico (0,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, luego la mezcla de reacción se evaporó a sequedad, el intermediario de sulfóxido obtenido se disolvió en dimetilsulfóxido (10 ml); 4- (4- (dimetilamino) ciclohexil) anilina (**I-34-g**) (0,15 mmol) y ácido trifluoroacético (0,3 ml) se añadieron y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 16 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 9 con una solución saturada de carbonato de sodio, se le añadieron agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL) y las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se evaporó a sequedad, y se preparó y purificó por fase líquida para obtener 25 mg de 2-alil-6- ((4- (4- (dimetilamino) ciclohexil) fenil) amino) -1- (7-hidroxi -7-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [b] piridin-2-il) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (**I-34**) como un sólido blanco con un rendimiento del 34,2%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,86 (s, 0 H), 7,72 (dd, J = 24,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 3 H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,72 (d, J = 6,4 Hz, 0 H), 5,37 (s, 0 H), 4,99 (dd, J = 39,8, 13,5 Hz, 1 H), 4,79 (d, J = 23,4 Hz, 1 H), 3,07 (s, 0 H), 2,91 (d, J = 7,6 Hz,

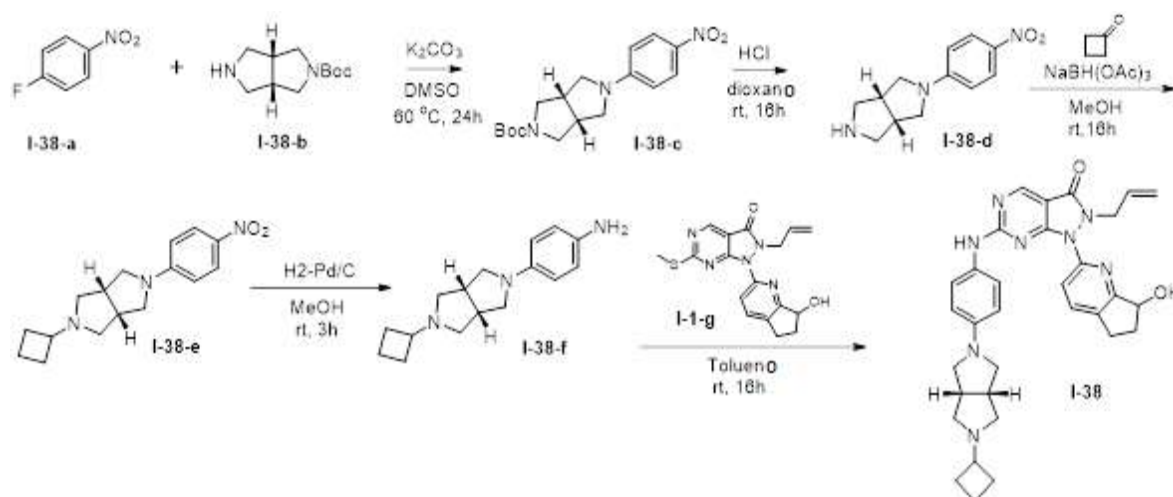
0 H), 2,54 (s, 2 H), 2,36 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 2,20 (s, 1 H), 2,04 (s, 1 H), 1,64 (s, 1 H), 1,55 (s, 1 H). LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> = 540.

[0785] **Realización 35**



[0786] 2-allyl-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-16-h**) (0,14 mmol) se disolvió en tolueno (10 ml), se le añadió ácido 3-clorofenoxifórmico (0,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, luego la mezcla de reacción se evaporó a sequedad, el intermediario de sulfóxido obtenido se disolvió en dimetilsulfóxido (10 ml); 4 - (- 5-metilhexahidropirrol-3,4-c] pirrol-2 (1H) -il) anilina (**I-35-a**) (0,15 mmol) y ácido trifluoroacético (0,3 ml) se añadieron y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 16 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 9 con una solución saturada de carbonato de sodio, se le añadieron agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL) y las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se evaporó a sequedad, y se preparó y purificó por fase líquida para obtener 12,5 mg de 2-allyl-1-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta [b] piridin-2-il) -6 - ((4 - (- 5-metilhexahidropirrol-3,4-c] pirrol-2 (1H) -il) fenil amino) -1,2-dihidro-3H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-3-ona (**I-35**) como un sólido amarillo con un rendimiento del 17,1%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,74 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,68 (dd, J = 23,7, 8,0 Hz, 2 H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 6,64 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,75-5,63 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,97 (dd, J = 39,0, 13,6 Hz, 2H), 4,85-4,63 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,39 (d, J = 9,3 Hz, 2 H), 3,30-3,00 (m, 5 H), 2,96-2,62 (m, 6 H), 2,42-2,24 (m, 2 H), 1,63 (s, 3 H). LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> = 539.

[0787] **Realización 38**



[0788] Paso 1:

[0789] *p*-fluoronitrobenzene (representado por la fórmula **1-38-a**) (1,0 g, 7,09 mmol) se disolvió en 20 ml de DMSO y luego (3*aR*, 6*aS*) -hexahidropirrollo [3,4-*c*] pirrol-2 (1*H*) -carboxilato de *ter*-butilo (**1-38-b**) (1,5 g, 7,09 mmol) y carbonato de potasio (2,9 g, 21 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a 60 °C durante 24 horas. Después de la reacción, se agregaron 30 mL de agua y la mezcla se extrajo dos veces con 30 mL de acetato de etilo cada vez. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con 30 mL de solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron, y el producto bruto se usó directamente para el siguiente paso. Se obtuvo un sólido amarillo (**1-38-c**) (2,34 g, 7,02 mmol) con un rendimiento del 99%.

[0790] Paso 2:

[0791] (3*aR*, 6*aS*) -5- (4-nitrofenil) hexahidropirrollo [3,4-*c*] pirrol-2 (1*H*) -carboxilato de *ter*-butilo (**1-38-c**) (2,34 g, 7,02 mmol) se disolvió en 20 ml de diclorometano, se añadieron 0,5 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida, el producto bruto obtenido se disolvió primero con agua y luego se extrajo con diclorometano. El valor de pH de la capa acuosa se ajustó a 10 con una solución de NaOH 2 N y se filtró para obtener un sólido amarillo (**1-38-d**) (1,6 g, 6,90 mmol) con un rendimiento del 98%.

[0792] Paso 3:

[0793] (3*aR*, 6*aS*) -2- (4-nitrofenil) octahidropirrollo [3,4-*c*] pirrol (**1-38-d**) (300 mg, 1,29 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), luego se le añadieron ciclobutanona (270 mg, 3,86 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,37 g, 6,45 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió con acetato de etilo, se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el producto bruto obtenido por concentración se purificó por cromatografía de capa fina para obtener un sólido amarillo (**1-38-e**) (240 mg, 0,835 mmol) con un rendimiento del 65%.

[0794] Paso 4:

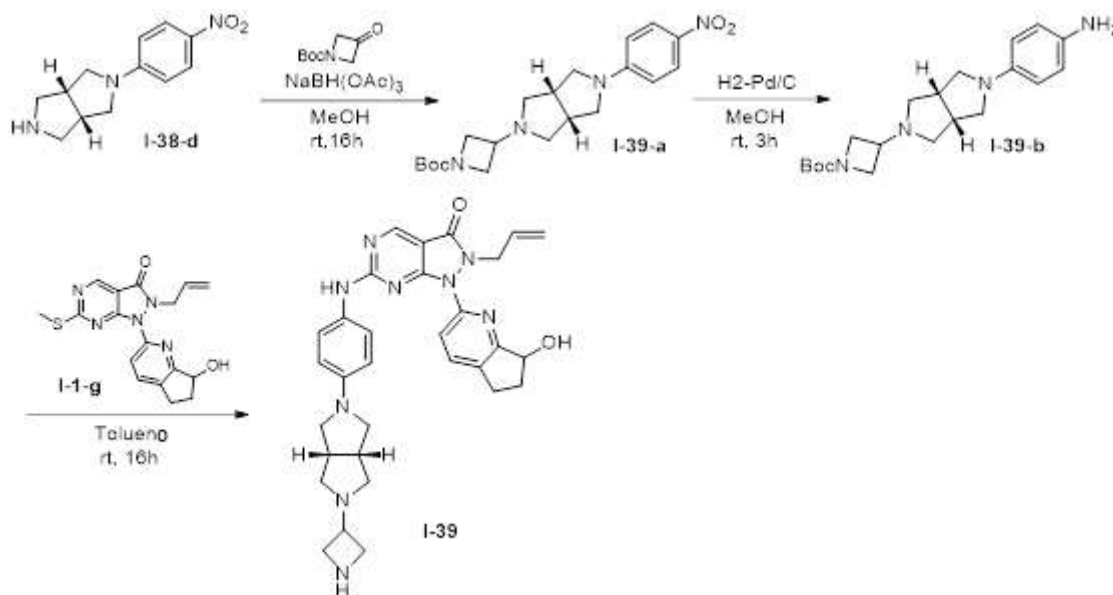
[0795] (3*aR*, 6*aS*) -2-ciclobutil-5- (4-nitrofenil) octahidropirrollo [3,4-*c*] pirrol (representado por la fórmula **1-38-e**) (240 mg, 0,835 mmol) y paladio sobre carbono (10 mg) se disolvieron en 10 ml de metanol y la reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno. Una vez

completada la reacción, la mezcla se filtró con diatomita para obtener un sólido amarillo (**I-38-f**) (176 mg, 0,684 mmol), que se utilizó directamente en el siguiente paso con un rendimiento del 82%. LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 258.1$ .

[0796] Paso 5:

[0797] Se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (42 mg, 0,185 mmol) a una solución de 2-alil-1- (7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridin-2-il) -6- (metiltio) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (**I-1-g**) (60 mg, 0,168 mmol) en 15 mL de tolueno, y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora para obtener una solución de 2-alil-1- (7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridin-2-il) -6- (metilsulfinil) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona en tolueno. 4 - ((3*aR*, 6*aS*) -5-ciclobutil hexahidropirrol [3, 4-*c*] pirrol-2 (1*H*) -il) anilina (**I-38-f**) (48 mg, 0,185 mmol) y 0,1 mL de *N,N*-diisopropiletilamina se añadieron a la solución obtenida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, el producto bruto obtenido se separó y se purificó mediante cromatografía en capa fina (metanol amoniacal 7 M: diclorometano = 0-10%) para obtener 21 mg del compuesto objetivo como un sólido amarillo (**I-38**) con un rendimiento del 21%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,80 (s, 1 H), 7,74 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1 H), 7,66 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 7,41 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 6,65 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2 H), 5,81 - 5,64 (m, 1 H), 5,28 - 5,20 (m, 1 H), 5,08 - 4,92 (m, 2 H), 4,71 (s, 1 H), 3,28 (s, 4 H), 3,11 (ddd,  $J = 16,0, 8,8, 3,7$  Hz, 3 H), 2,91 (dt,  $J = 15,9, 7,8$  Hz, 1 H), 2,68 - 2,57 (m, 1 H), 2,35 (s, 1 H), 2,21 - 2,00 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 565.3$ .

[0798] Realización 39



[0799] Paso 1:

[0800] (3*aR*, 6*aS*) -2- (4-nitrofenil) octahidropirrol [3,4-*c*] pirrol (**I-38-d**) (300 mg, 1,29 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), luego se le añadieron 3-oxazetidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (660 mg, 3,86 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,37 g, 6,45 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió con acetato de etilo, se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el producto bruto obtenido por concentración se purificó por cromatografía de capa fina para obtener un

sólido amarillo (**I-39-a**) (470 mg, 1,21 mmol) con un rendimiento del 94%.

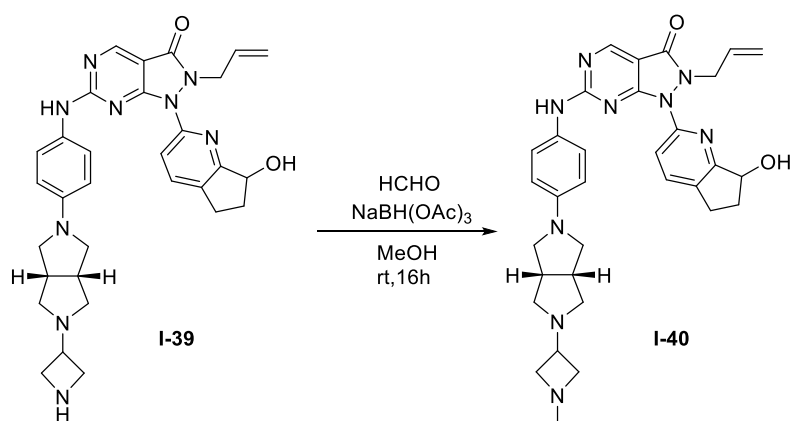
[0801] Paso 2:

[0802] 3 - ((3a*R*, 6a*S*) -5- (4-nitrofenil) hexahidropirrol [3,4-*c*] pirrol-2 (1*H*) -il) azetidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (**I-39-a**) (470 mg, 1,21 mmol) y paladio sobre carbono (10 mg) se disolvieron en 10 ml de metanol y la reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró con diatomita para obtener un sólido amarillo (**I-39-b**) (320 mg, 0,892 mmol), que se utilizó directamente en el siguiente paso con un rendimiento del 74%. LC-MS:  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> = 359.2.

[0803] Paso 3:

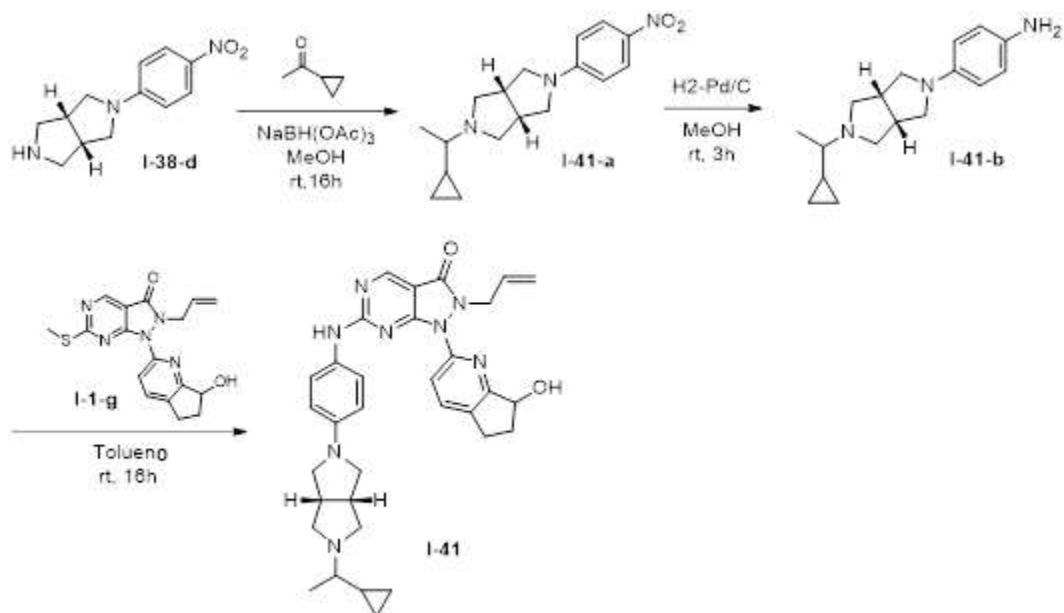
[0804] Se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (55 mg, 0,24 mmol) a una solución de 2-alil-1- (7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridin-2-il) -6- (metiltio) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (**I-1-g**) (84 mg, 0,236 mmol) en 15 mL de tolueno, y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora para obtener una solución de 2-alil-1- (7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridin-2-il) -6- (metilsulfinil) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona en tolueno. 3 - ((3a*R*, 6a*S*) -5- (4-aminofenil) hexahidropirrol [3,4-*c*] pirrol-2 (1*H*) -il) azetidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (**I-39-b**) (93 mg, 0,26 mmol) y 0,1 mL de *N*, *N*-diisopropiletilamina se añadieron a la solución obtenida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el producto bruto obtenido se separó y purificó mediante cromatografía en capa fina (metanol amoniacal 7 M: diclorometano = 0-10%) para obtener el compuesto objetivo protegido por Boc, se disolvió el compuesto objetivo protegido por Boc en 20 ml de diclorometano, se añadieron 0,5 ml de cloruro de hidrógeno en solución de dioxano 4 N y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida, el producto bruto obtenido se disolvió primero con agua y luego se extrajo con diclorometano. Se tomó la capa acuosa y se ajustó su pH a 10 con una solución de NaOH 2 N y se filtró para obtener 76 mg del compuesto objetivo como un sólido amarillo (**I-39**) con un rendimiento del 57%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,85 - 8,72 (m, 1 H), 7,97 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,64 (dd, *J* = 7,7, 0,7 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 6,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 5,72 (ddt, *J* = 16,4, 10,3, 6,1 Hz, 1 H), 5,05 (dd, *J* = 10,2, 1,1 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 4,82 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 3,80 - 3,44 (m, 2 H), 3,44 - 3,36 (m, 0 H), 3,31 - 3,15 (m, 2 H), 2,97 (s, 1 H), 2,89 - 2,71 (m, 1 H), 2,37 (dd, *J* = 9,1, 4,1 Hz, 1 H), 1,59 (s, 3 H). LC-MS:  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> = 566.3.

[0805] **Realización 40**



[0806] 2-alilo-6 - (((4 - ((3*aR*, 6*aS*) -5- (azetidin-3-il) hexahidropirrol [3,4-*c*] pirrol-2 (1*H*) -il) fenil) amino) -1- (7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridin-2-il) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (**I-39**) (70 mg, 0,124 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), luego se le añadieron una solución de formaldehído (0,1 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (52 mg, 0,248 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en una mezcla de diclorometano y metanol (10/1, 20 mL), se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el producto bruto obtenido por concentración se separó y purificó por cromatografía en capa fina (metanol amoniacal 7 M: diclorometano = 0-10%) para obtener 14 mg del compuesto objetivo (**I-40**) con un rendimiento del 20%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (s, 1 H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,39 (s, 2 H), 6,63 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 5,71 (ddd, *J* = 16,5, 11,3, 5,1 Hz, 1 H), 5,30 - 5,17 (m, 1 H), 5,01 (dd, *J* = 32,2, 13,5 Hz, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 3,71 (s, 2 H), 3,44 - 3,31 (m, 2 H), 3,21 (dd, *J* = 14,9, 6,6 Hz, 4 H), 3,10 (ddd, *J* = 16,4, 9,0, 3,9 Hz, 1 H), 2,99 (s, 1 H), 2,89 (dd, *J* = 16,2, 8,0 Hz, 1 H), 2,85 - 2,75 (m, 1 H), 2,63 (ddd, *J* = 11,9, 9,9, 5,8 Hz, 1 H), 2,49 (s, 1 H), 2,35 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 2,20 - 2,07 (m, 2 H). LC-MS: *m/z*: (M+H)<sup>+</sup> = 580.0.

#### [0807] Realización 41



[0808] Paso 1:

[0809] (3aR, 6aS) -2- (4-nitrofenil) octahidropirrol [3,4-*c*] pirrol (**I-38-d**) (300 mg, 1,29 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), luego se le añadieron 1-ciclopropiletan-1-ona (325 mg, 3,86 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,37 g, 6,45 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió con acetato de etilo, se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el producto bruto obtenido por concentración se purificó por cromatografía de capa fina para obtener un sólido amarillo (**I-41-a**) (250 mg, 0,830 mmol) con un rendimiento del 65%.

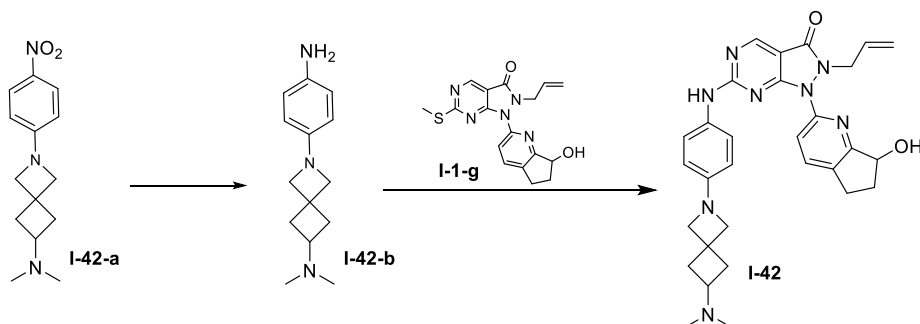
[0810] Paso 2:

[0811] (3aR, 6aS) -2- (1-ciclopropiletil) -5- (4-nitrofenil) octahidropirrol [3,4-*c*] pirrol (**I-41-a**) (250 mg, 0,830 mmol) y paladio sobre carbono (10 mg) se disolvieron en 10 ml de metanol y la reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró con diatomita para obtener un sólido amarillo (**I-41-b**) (185 mg, 0,682 mmol), que se utilizó directamente en el siguiente paso con un rendimiento del 82%. LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 272.2$ .

[0812] Paso 3:

[0813] Se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (55 mg, 0,24 mmol) a una solución de 2-alil-1- (7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridin-2-il) -6- (metiltio) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (**I-1-g**) (80 mg, 0,22 mmol) en 15 mL de tolueno, y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora para obtener una solución de 2-alil-1- (7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridin-2-il) -6- (metilsulfinil) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona en tolueno. 4 - ((3aR, 6aS) -5- (1-ciclopropiletil) hexahidropirrol [3, 4-*c*] pirrol-2 (1*H*) -il) anilina (**I-41-b**) (65 mg, 0,24 mmol) y 0,1 mL de *N,N*-diisopropiletilamina se añadieron a la solución obtenida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, el producto bruto obtenido se separó y se purificó mediante cromatografía en capa fina (metanol amoniacal 7 M: diclorometano = 0-10%) para obtener 25 mg del compuesto objetivo como un sólido amarillo (**I-41**) con un rendimiento del 19%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (s, 1 H), 7,73 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,39 (d, *J* = 5,9 Hz, 2 H), 6,64 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 5,70 (ddt, *J* = 16,5, 10,2, 6,2 Hz, 1 H), 5,24 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 5,00 (dd, *J* = 34,2, 13,6 Hz, 2 H), 4,69 (s, 2 H), 3,59 (s, 1 H), 3,44 (s, 1 H), 3,32 (t, *J* = 7,7 Hz, 2 H), 3,28 - 3,18 (m, 2 H), 3,15 - 3,04 (m, 3 H), 2,95 - 2,82 (m, 2 H), 2,62 (ddd, *J* = 11,8, 8,7, 4,1 Hz, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,19 - 2,06 (m, 1 H), 1,70 (s, 1 H), 1,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 0,95 (s, 1 H), 0,69 (s, 1 H), 0,59 - 0,51 (m, 1 H), 0,37 (dd, *J* = 9,5, 4,7 Hz, 1 H), 0,10 (dd, *J* = 9,8, 4,9 Hz, 1 H). LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 579.0$ .

[0814] **Realización 42**



[0815] Paso 1:

[0816] *N, N*-dimetil-2- (4-nitrofenil) -2-azaespiro [3.3] hept-6-amina (100 mg, 0.383 mmol) (**I-42-a**) y paladio sobre carbono al 10% (30 mg) se añadieron a 30 ml de diclorometano, y 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. Se agregaron 5 ml de metanol a la mezcla de reacción, luego la mezcla se filtró y se evaporó a sequedad para obtener 85 mg de un sólido marrón (**I-42-b**), que se utilizó directamente en el siguiente paso. El rendimiento fue del 96%. LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 232$ .

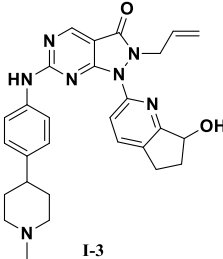
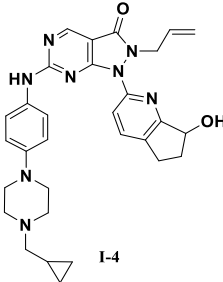
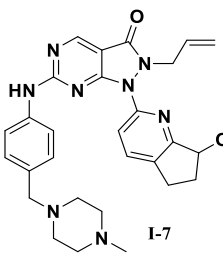
[0817] Paso 2:

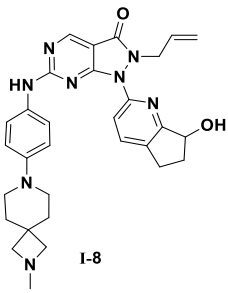
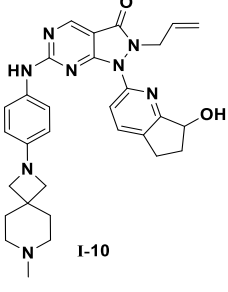
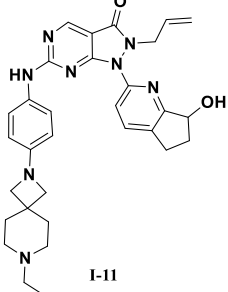
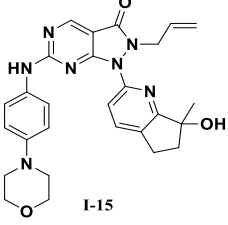
[0818] Se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (75 mg, 0,37 mmol) con un contenido del 85% a una solución de 2-alil-1- (7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [*b*] piridin-2-il) -6- (metiltio) -1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-3-ona (107 mg, 0,3 mmol) (**I-42-b**) en 15 mL de tolueno, y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

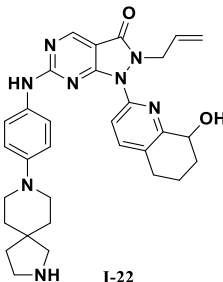
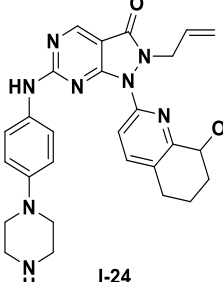
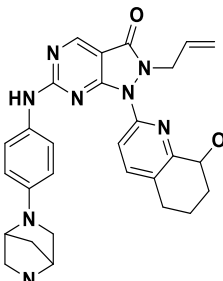
[0819] 2- (4-aminofenil) -*N, N*-dimetil-2-azaespiro [3.3] hept-6-amina (**I-42-b**) (85 mg, 0,21 mmol), 0,5 ml de *N, N*-diisopropiletilamina y 6 ml de dimetilsulfóxido se añadieron a la mezcla de reacción anterior y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron 5 ml de solución 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 20 mL de agua y 20 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 amoniaco 7M: (diclorometano: acetato de etilo = 8: 1) = 1: 9} para obtener 40 mg de un sólido amarillo (**I-42**) con un rendimiento del 24%. LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 539$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,77 (s, 1 H), 7,72 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,35 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2 H), 6,40 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 5,69 (ddt,  $J = 16,5, 10,2, 6,2$  Hz, 1 H), 5,28 - 5,19 (m, 1 H), 5,03 (d,  $J = 10,1$  Hz, 1 H), 4,95 (d,  $J = 17,1$  Hz, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 3,09 (ddd,  $J = 16,2, 8,9, 3,8$  Hz, 1 H), 2,95 - 2,83 (m, 1 H), 2,62 (m, 2H), 2,43 - 2,34 (m, 2H), 2,22 - 2,11 (m, 9H).

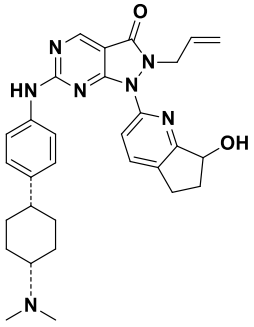
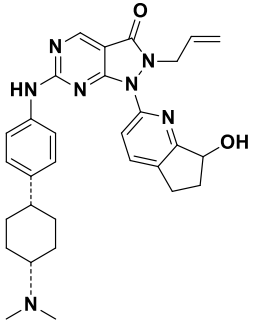
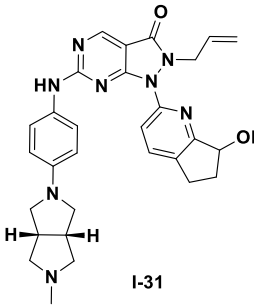
[0820] Con referencia a las realizaciones anteriores, se prepararon los compuestos que se muestran en la Tabla 1, y sus características estructurales fueron las siguientes:

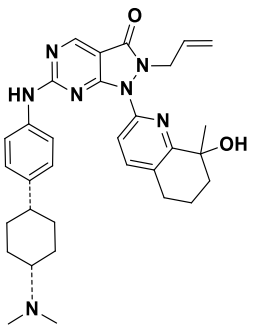
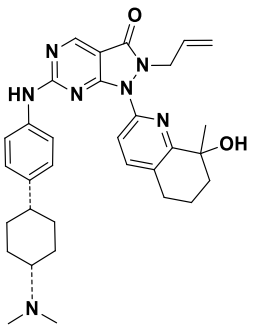
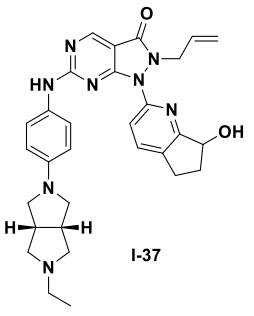
[0821] Tabla 1 Lista de compuestos

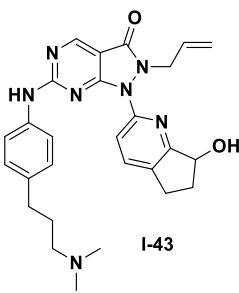
| Compuesto | Estructura                                                                          | Datos de caracterización                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Método de referencia |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| I-3       |    | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD) $\delta$ 8,82 (s, 1 H), 7,89 (d, $J$ = 8,1 Hz, 1 H), 7,70 (d, $J$ = 8,1 Hz, 1 H), 7,65 (d, $J$ = 8,6 Hz, 2 H), 7,21 (d, $J$ = 8,6 Hz, 2 H), 5,72 (m, 1 H), 5,12 (dd, $J$ = 7,0, 5,6 Hz, 1 H), 5,04 (dd, $J$ = 10,2, 1,1 Hz, 1 H), 4,95 (dd, $J$ = 17,1, 1,2 Hz, 1 H), 4,73 (d, $J$ = 5,1 Hz, 2 H), 3,58 (d, $J$ = 12,1 Hz, 2 H), 3,10 (m, 3 H), 2,97 - 2,78 (m, 5 H), 2,56 (m, 1 H), 2,15 - 1,90 (m, 5 H). LC-MS: $m/z$ : $(\text{M}+\text{H})^+ = 498$ .                                                                                                                                                                                                      | I-5                  |
| I-4       |   | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, cloroformo- $d$ ) $\delta$ 8,73 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,74 - 7,66 (m, 1 H), 7,60 (d, $J$ = 6,8 Hz, 1 H), 7,38 (d, $J$ = 8,3 Hz, 2 H), 6,80 (d, $J$ = 8,8 Hz, 2 H), 5,73 - 5,56 (m, 1 H), 5,22 (t, $J$ = 6,8 Hz, 1 H), 5,00 (dd, $J$ = 10,3, 1,4 Hz, 1 H), 4,92 (dd, $J$ = 17,1, 1,5 Hz, 1 H), 4,66 (d, $J$ = 6,2 Hz, 2 H), 3,29 - 3,19 (m, 4 H), 3,07 (dq, $J$ = 12,8, 4,6, 3,8 Hz, 1 H), 2,88 (q, $J$ = 8,1 Hz, 1 H), 2,81 (t, $J$ = 5,1 Hz, 4 H), 2,61 (dtd, $J$ = 16,0, 7,9, 3,8 Hz, 1 H), 2,47 - 2,35 (m, 2 H), 2,16 - 2,01 (m, 1 H), 1,05 - 0,90 (m, 1 H), 0,64 - 0,51 (m, 2 H), 0,19 (p, $J$ = 5,2 Hz, 2 H). LC-MS: $m/z$ : $(\text{M}+\text{H})^+ = 593$ . | I-5                  |
| I-7       |  | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,85 (s, 1 H), 7,78 (d, $J$ = 8,2 Hz, 1 H), 7,66 (d, $J$ = 8,2 Hz, 1 H), 7,55 (d, $J$ = 8,2 Hz, 2 H), 7,33 - 7,26 (d, $J$ = 8,2 Hz, 2H), 5,80 - 5,64 (m, 1H), 5,29 - 5,21 (m, 1H), 5,05 (d, $J$ = 10,2 Hz, 1H), 4,97 (d, $J$ = 17,1 Hz, 1 H), 4,72 (d, $J$ = 6,1 Hz, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 3,13 (m, 1 H), 2,97 - 2,87 (m, 1 H), 2,73 - 2,38 (m, 9 H), 2,35 (s, 3 H), 2,18 - 2,08 (m, 1 H). LC-MS: $m/z$ : $(\text{M}+\text{H})^+ = 513$ .                                                                                                                                                                                                  | I-2                  |

|      |                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| I-8  |  <p>I-8</p>    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,80 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,97 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 5,74 (ddd, J = 23,1, 10,2, 6,0 Hz, 1 H), 5,14 (dd, J = 7,2, 5,5 Hz, 1 H), 5,06 (dd, J = 10,2, 1,2 Hz, 1 H), 5,01 - 4,94 (m, 1 H), 4,76 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,18 - 3,03 (m, 4 H), 3,00 - 2,87 (m, 1H), 2,64 - 2,47 (m, 4H), 2,26 - 2,17 (m, 1H), 2,05 (dt, J = 13,9, 8,5 Hz, 2H), 1,99 - 1,84 (m, 3H), 1,39 (d, J = 28,9 Hz, 2 H), 1,31 - 1,21 (m, 2 H). LC- MS: m / z: (M+H) <sup>+</sup> =539. | I-5  |
| I-10 |  <p>I-10</p>  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,75 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 6,44 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 5,73 (dd, J = 17,0, 10,3 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 7,2,5,5 Hz, 1 H), 5,05 (dd, J = 10,2, 1,1 Hz, 1 H), 4,98 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 4,75 (d, J = 5,4 Hz, 2 H), 3,64 (s, 4 H), 3,04-3,11 (m, 4 H), 2,94 - 2,83 (m, 1 H), 2,71 (s, 3 H), 2,61 - 2,50 (m, 1 H), 2,15 - 1,93 (m, 5 H). LC- MS: m / z: (M+H) <sup>+</sup> =539.                                                              | I-5  |
| I-11 |  <p>I-11</p> | LC-MS: m / z: (M+H) <sup>+</sup> =553.<br><sup>1</sup> H NMR 1H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ NMR 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,78 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,48 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,83 - 5,65 (m, 1H), 5,14 (dd, J = 7,2, 5,5 Hz, 1H), 5,09 - 5,04 (m, 1 H), 4,99 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 4,76 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,66 (s, 4 H), 3,26 - 2,72 (m, 8 H), 2,67 - 2,49 (m, 1H), 2,17 - 1,95 (m, 5H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H).                                                                                     | I-5  |
| I-15 |  <p>I-15</p> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,75 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,67 (q, 2 H), 7,45 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 5,67 (ddt, J = 16,7, 10,2, 6,3 Hz, 1 H), 4,99 (dd, J = 10,2, 1,1 Hz, 1 H), 4,89 (dd, J = 17,1, 1,3 Hz, 1 H), 4,75 (m, 2 H), 3,97 - 3,80 (m, 4 H), 3,24 - 3,10 (m, 4 H), 3,05 (m, 1 H), 2,91 - 2,81 (m, 1 H), 2,40 - 2,25 (m, 2 H), 1,60 (s, 3 H). LC- MS: m / z: (M+H) <sup>+</sup> =500.                                                                                                                                 | I-14 |

|      |                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| I-22 |  <p>I-22</p>   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,75 (d, <i>J</i> = 11,5 Hz, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1 H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2 H), 6,88 (dd, <i>J</i> = 17,2, 9,1 Hz, 2H), 5,72 (ddt, <i>J</i> = 16,4, 10,3, 6,1 Hz, 1 H), 5,06 (dd, <i>J</i> = 10,2, 1,0 Hz, 1 H), 4,98 (dd, <i>J</i> = 17,1, 1,2 Hz, 1 H), 4,73 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1 H), 4,68 (día, <i>J</i> = 5,1 Hz, 2 H), 3,23 - 2,95 (m, 6 H), 2,86 (m, 4 H), 2,34 - 2,19 (m, 1 H), 2,12 - 1,98 (m, 1 H), 1,94 - 1,79 (m, 2 H), 1,79 - 1,58 (m, 6 H). LC- MS: <i>m</i> / <i>z</i> : (M+H) <sup>+</sup> =553.                                                                                                                                                            | I-21 |
| I-24 |  <p>I-24</p>  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,77 (s, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1 H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2 H), 6,92 - 6,83 (m, 2 H), 5,72 (ddt, <i>J</i> = 16,3, 10,2, 6,1 Hz, 1 H), 5,06 (dd, <i>J</i> = 10,2, 1,1 Hz, 1 H), 4,98 (dd, <i>J</i> = 17,1, 1,3 Hz, 1 H), 4,73 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1 H), 4,68 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2 H), 3,12 (m, 4 H), 3,09 - 3,00 (m, 4 H), 2,92 - 2,81 (m, 2 H), 2,33 - 2,24 (m, 1 H), 2,09 - 1,99 (m, 1 H), 1,92 - 1,79 (m, 2 H). LC- MS: <i>m</i> / <i>z</i> : (M+H) <sup>+</sup> =499.                                                                                                                                                                                                    | I-21 |
| I-25 |  <p>I-25</p> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,75 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1 H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2 H), 6,51 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2 H), 5,73 (ddtd, <i>J</i> = 14,3, 10,2, 6,0, 2,1 Hz, 1 H), 5,07 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 1 H), 5,00 (d, <i>J</i> = 17,1 Hz, 1 H), 4,73 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1 H), 4,67 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2 H), 4,29 (s, 1 H), 3,79 (s, 1 H), 3,66 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 H), 3,12 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1 H), 3,04 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1 H), 2,96 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1 H), 2,92 - 2,76 (m, 2 H), 2,35 - 2,19 (m, 2 H), 2,11 - 1,99 (m, 1 H), 1,96 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1 H), 1,86 (m, 3 H). LC-MS: <i>m</i> / <i>z</i> : (M+H) <sup>+</sup> =511. | I-21 |

|                                                     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |             |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>I-30-1<br/>(Tiempo de retención = 9,66 min)</p>  |    | <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 8,82 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,76 (d, <math>J</math> = 8,2 Hz, 1 H), 7,66 (d, <math>J</math> = 8,1 Hz, 1 H), 7,50 (d, <math>J</math> = 8,4 Hz, 2 H), 7,15 (d, <math>J</math> = 8,5 Hz, 2 H), 5,70 (ddt, <math>J</math> = 16,5, 10,2, 6,2 Hz, 1 H), 5,24 (t, <math>J</math> = 6,7 Hz, 1 H), 5,04 (d, <math>J</math> = 10,1 Hz, 1 H), 4,96 (d, <math>J</math> = 17,1 Hz, 1 H), 4,72 (d, <math>J</math> = 6,0 Hz, 2 H), 3,11 (ddd, <math>J</math> = 16,2, 8,9, 3,9 Hz, 1 H), 2,97 - 2,84 (m, 1 H), 2,69 - 2,57 (m, 1 H), 2,54 - 2,42 (m, 1 H), 2,36 (m, 7 H), 2,18 - 2,04 (m, 3 H), 1,99 (d, <math>J</math> = 12,5 Hz, 2 H), 1,59 - 1,36 (m, 4 H). LC- MS: <math>m/z</math>: <math>(\text{M}+\text{H})^+ = 526,3</math>. Tiempo de retención de HPLC = 9,66 min, condiciones de HPLC: elución en gradiente, 5% de fase móvil B <math>\rightarrow</math> 50% de fase móvil B.</p> | <p>I-34</p> |
| <p>I-30-2<br/>(Tiempo de retención = 10,04 min)</p> |   | <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 8,84 (s, 1 H), 7,83 (d, <math>J</math> = 8,2 Hz, 1 H), 7,67 (d, <math>J</math> = 8,1 Hz, 2 H), 7,52 (d, <math>J</math> = 8,5 Hz, 2 H), 7,31 (s, 1 H), 5,72 (ddt, <math>J</math> = 16,4, 10,2, 6,2 Hz, 1 H), 5,25 (t, <math>J</math> = 6,7 Hz, 1 H), 5,05 (dd, <math>J</math> = 10,2, 1,0 Hz, 1 H), 4,97 (dd, <math>J</math> = 17,1, 1,2 Hz, 1 H), 4,79 - 4,65 (m, 2 H), 3,14 (ddd, <math>J</math> = 16,2, 9,1, 3,8 Hz, 2 H), 2,99 - 2,87 (m, 1 H), 2,76 - 2,57 (m, 2 H), 2,42 (s, 6 H), 2,14 (ddd, <math>J</math> = 13,6, 7,6, 4,5 Hz, 1 H), 2,04 (t, <math>J</math> = 15,6 Hz, 4 H), 1,67 (s, 4 H). LC- MS: <math>m/z</math>: <math>(\text{M}+\text{H})^+ = 526,3</math>, tiempo de retención de HPLC = 10,04 min, condiciones de HPLC: elución en gradiente, 5% de fase móvil B <math>\rightarrow</math> 50% de fase móvil B.</p>                                            | <p>I-34</p> |
| <p>I-31</p>                                         |  | <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, MeOD) <math>\delta</math> 8,77 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,88 (d, <math>J</math> = 8,2 Hz, 1 H), 7,71 (d, <math>J</math> = 8,1 Hz, 1 H), 7,49 (d, <math>J</math> = 8,1 Hz, 2 H), 6,74 (día, <math>J</math> = 8,9 Hz, 2 H), 5,74 (ddt, <math>J</math> = 16,4, 10,3, 6,1 Hz, 1 H), 5,14 (dd, <math>J</math> = 7,2, 5,5 Hz, 1 H), 5,06 (dd, <math>J</math> = 10,2, 1,0 Hz, 1 H), 5,01 - 4,93 (m, 1 H), 4,75 (d, <math>J</math> = 5,5 Hz, 2 H), 3,47 - 3,34 (m, 3 H), 3,20 - 3,05 (m, 5 H), 3,04 - 2,84 (m, 3 H), 2,71 (s, 3 H), 2,63 - 2,50 (m, 2 H), 2,04 (ddd, <math>J</math> = 14,0, 8,7, 6,3 Hz, 1 H). LC- MS: <math>m/z</math>: <math>(\text{M}+\text{H})^+ = 525</math>.</p>                                                                                                                                                                               | <p>I-14</p> |

|                                                    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |             |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <p>I-36-1<br/>(Tiempo de retención = 7,80 min)</p> |    | <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, MeOD) <math>\delta</math> 8,83 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 7,78 - 7,70 (m, 2 H), 7,62 (d, <math>J</math> = 8,5 Hz, 2 H), 7,20 (d, <math>J</math> = 8,6 Hz, 2 H), 5,82 - 5,63 (m, 1 H), 5,05 (dd, <math>J</math> = 15,4, 6,1 Hz, 1 H), 5,00 - 4,92 (m, 2 H), 4,79 (dd, <math>J</math> = 16,2, 6,3 Hz, 1 H), 4,62 (s, 1 H), 3,10 (s, 1 H), 2,96 - 2,82 (m, 2 H), 2,77 (s, 6 H), 2,61 (d, <math>J</math> = 26,0 Hz, 1 H), 2,19 (dt, <math>J</math> = 30,8, 15,5 Hz, 2H), 2,12 - 1,95 (m, 5H), 1,87 (dd, <math>J</math> = 12,5, 6,4 Hz, 1 H), 1,85 (s, 7 H). LC- MS: <math>m/z</math>: <math>(\text{M}+\text{H})^+ = 554,3</math>, tiempo de retención de HPLC = 7,80 min, condiciones de HPLC: elución en gradiente, 5% de fase móvil B <math>\rightarrow</math> 95% de fase móvil B.</p> | <p>I-34</p> |
| <p>I-36-2<br/>(Tiempo de retención = 7,97 min)</p> |   | <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, MeOD) <math>\delta</math> 8,82 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 7,73 (t, <math>J</math> = 6,0 Hz, 2 H), 7,64 (d, <math>J</math> = 8,6 Hz, 2 H), 7,30 (d, <math>J</math> = 8,6 Hz, 2 H), 5,74 (s, 1 H), 5,05 (dd, <math>J</math> = 10,2, 1,0 Hz, 1 H), 4,95 (dd, <math>J</math> = 12,5, 6,0 Hz, 2 H), 4,81 (d, <math>J</math> = 6,2 Hz, 1H), 2,89 (ddd, <math>J</math> = 16,1, 13,1, 8,3 Hz, 4H), 2,81 - 2,62 (m, 6H), 2,20 - 1,95 (m, 7H), 1,95 - 1,78 (m, 5H), 1,63 (s, 3 H). LC- MS: <math>m/z</math>: <math>(\text{M}+\text{H})^+ = 554,3</math>, Tiempo de retención de HPLC = 7,97 min, condiciones de HPLC: elución en gradiente, 5% de fase móvil B <math>\rightarrow</math> 95% de fase móvil B.</p>                                                                                | <p>I-34</p> |
| <p>I-37</p>                                        |  | <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, cloroformo-<math>D</math>) <math>\delta</math> 8,74 (s, 1 H), 7,73 (d, <math>J</math> = 8,1 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,35 (s, 2 H), 6,64 - 6,56 (m, 2 H), 5,69 (ddt, <math>J</math> = 16,6, 10,2, 6,2 Hz, 1H), 5,24 (dd, <math>J</math> = 7,5, 6,1 Hz, 1 H), 5,03 (dd, <math>J</math> = 10,3, 1,3 Hz, 1 H), 4,95 (dq, <math>J</math> = 17,1, 1,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 3,29 - 3,20 (m, 5 H), 3,13 - 3,06 (m, 3 H), 2,89 (dt, <math>J</math> = 16,1, 7,8 Hz, 2H), 2,71 (q, <math>J</math> = 7,2 Hz, 2 H), 2,65 - 2,59 (m, 1 H), 2,52 (dd, <math>J</math> = 10,3, 4,6 Hz, 2 H), 2,15 - 2,06 (m, 1 H), 1,28 - 1,22 (m, 3 H). LC-MS: <math>m/z</math>: <math>[\text{M}+1]^+ = 539,3</math></p>                                                                                                                                                         | <p>I-14</p> |

|      |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |      |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| I-43 |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,99 (d, J = 21,8 Hz, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,12 - 7,83 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 5,67 (ddt, J = 16,6, 10,2, 6,2 Hz, 1 H), 5,22 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,02 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 4,93 (d, J = 17,1 Hz, 1 H), 4,67 (q, J = 9,4, 7,1 Hz, 2H), 3,09 (ddd, J = 16,4, 9,0, 3,9 Hz, 1H), 2,88 (dt, J = 16,0, 7,8 Hz, 1H), 2,61 (t, J = 7,9 Hz, 4H), 2,43 - 2,35 (m, 2 H), 2,30 (s, 6 H), 2,10 (ddt, J = 13,4, 8,9, 6,7 Hz, 1 H), 1,83 (p, J = 7,7 Hz, 2 H), 1,35-1,22 (m, 2 H).<br>LC-MS: m/z: [M+1] <sup>+</sup> = 541,4. | I-17 |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|

[0822] **Efecto de la realización 1**

[0823] I. Efecto inhibitor del compuesto sobre la quinasa WEE1 *in vitro*

[0824] Método de prueba:

[0825] Los compuestos probados se cribaron en quinasa WEE1 con una concentración de ATP de Km mediante ELISA. Se seleccionaron tres compuestos en quinasa WEE1 para evaluar la actividad inhibitora de 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.

[0826] WEE1, adquirido de CarnaBiosciences, Inc., artículo No. 05-177; dimetilsulfóxido, adquirido de Sigma-Aldrich, artículo No. D8418; ATP, adquirido de Sigma-Aldrich, artículo No. A7699; Solución DTT, adquirida de Sigma-Aldrich, artículo No. 43816; sustrato de proteína tirosina quinasa (PTK por sus siglas en inglés) (poli-Glu-Tyr), adquirido de Sigma-Aldrich, artículo No. P4476; P-Tyr (PY99), adquirido de Santa Cruz, artículo No. sc-7020; Anticuerpo ligado a HRP anti-IgG de ratón, adquirido de Santa Cruz, artículo No. 7076S; Sistema de sustrato líquido TMB, adquirido de Sigma-Aldrich, artículo No. T0440; Microplaca Costar Stripwell sin tapa 1 × 8 fondo plano, alta unión certificada, adquirida de Sigma-Aldrich, artículo No. 42592; Placa de compuesto de 96 pocillos, adquirida de Thermo Scientific, artículo No. 267245.

[0827] Pasos de prueba:

[0828] 1. Sustrato de revestimiento: 1) Se tomó un volumen apropiado de sustrato de solución de almacenamiento de sustrato de proteína tirosinasa (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 pocillo. La placa se colocó en una incubadora a 37 °C para recubrimiento 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 buffer de lavado 3 veces y se invirtió la incubadora a 37 °C y se secó durante 2 horas.

[0829] 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 de dilución, para un total de 6 concentraciones; después de eso, se añadieron 2 µl de la solución de dilución en gradiente a 48 µl de buffer de reacción 1x, respectivamente, para preparar compuesto 4x; 2) Se transfirieron los compuestos 4 ×: se transfirieron 10 µL de los compuestos 4× de la placa de compuesto de 96 pocillos configurada en el paso anterior a la placa de 96 pocillos seca de alta adsorción; Se agregaron 10 µL de los siguientes líquidos a los pocillos de control sin compuesto y a los pocillos de control de ATP: Se añadieron 2 µl de DMSO a 48 µl de buffer de reacción 1x.

[0830] 3. Etapa de reacción enzimática: 1) Se prepararon la quinasa WEE1 y el ATP en solución de enzima 2x y solución de ATP 4x respectivamente con buffer de reacción 1x. En esta selección, la concentración final de quinasa WEE1 fue: 0,15 ng / µL y la concentración final de ATP fue: 12 µM; 2) Se añadieron 20 µL de solución enzimática de 2 a la placa de 96 pocillos de alta adsorción; 3) Se añadieron 10 µl de solución de ATP 4 x a la placa de 96 pocillos de alta adsorción y se añadieron 10 µl de buffer de reacción 1 x al grupo de control de ATP; 4) la placa se colocó en una centrífuga HERAEUS Multifuge X1R a 2000 rpm durante 20 sy luego se colocó a temperatura ambiente y la reacción se llevó a cabo durante 60 min.

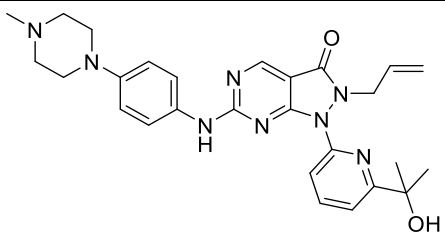
[0831] 4. Etapa de terminación de la reacción: 1) se vertió la mezcla de reacción en la placa, se agregaron 200 µL de buffer de lavado a cada pocillo y se lavó 5 veces; se añadió el anticuerpo primario P-Tyr (PY99) (relación de dilución 1: 2000), 100 µL por pocillo, a temperatura ambiente durante 30 min. 2) Se vertió el anticuerpo primario en la placa, se agregaron 200 µL de buffer de lavado a cada pocillo y se lavó 5 veces; se añadió el segundo anticuerpo IgG anti-ratón anticuerpo ligado a HRP (relación de dilución 1: 2000), 100 µL por pocillo, a temperatura ambiente durante 30 min. 3) Se vertió el anticuerpo secundario en la placa, se lavó 5 veces con buffer de lavado y se añadió TMB, 100 µL por pocillo, y se coloreó durante 10-30 min, dependiendo de la profundidad del color. La reacción se terminó con ácido sulfúrico 1 N antes de la lectura.

[0832] 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) Graphpad Prism 5.0 se usó para ajustar las curvas Log (inhibidor) vs respuesta-pendiente variable (cuatro parámetros) a los datos, y el IC<sub>50</sub> correspondiente (la mitad de la concentración inhibitoria máxima) se calculó.

[0833] II. Los datos del resultado de la prueba.

[0834] La estructura de las muestras de control utilizadas en las pruebas se muestra en la Tabla 2.

[0835] Tabla 2 Estructura de la muestra de control

| Número de muestra de control | Control 1 (AZD1775 / MK1775)                                                         |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Estructura química           |  |

[0836] Los resultados de la prueba se detallaron en la Tabla 3.

[0837] Tabla 3 Resultados de las pruebas de actividad inhibidora de la enzima WEE1

| Número de compuesto | WEE1<br>IC <sub>50</sub> , nM | Número de compuesto                         | WEE1<br>IC <sub>50</sub> , nM |
|---------------------|-------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------|
| Control 1           | 2,57                          | I-22                                        | 3,55                          |
| I-1                 | 2,85                          | I-23                                        | 2,87                          |
| I-2                 | 2,55                          | I-24                                        | 3,81                          |
| I-3                 | 2,68                          | I-25                                        | 4,05                          |
| I-4                 | 4,43                          | I-28                                        | 3,58                          |
| I-5                 | 3,62                          | I-30-1<br>(Tiempo de retención = 9,66 min)  | 5,86                          |
| I-7                 | 9,69                          | I-30-2<br>(Tiempo de retención = 10,04 min) | 6,60                          |
| I-8                 | 11,3                          | I-31                                        | 3,12                          |
| I-9                 | 2,87                          | I-32                                        | 4,79                          |
| I-10                | 8,59                          | I-33                                        | 3,48                          |
| I-11                | 11,3                          | I-34                                        | 4,79                          |
| I-12                | 3,68                          | I-35                                        | 3,15                          |
| I-13                | 3,41                          | I-36-1<br>(Tiempo de retención = 7,80 min)  | 4,75                          |
| I-14                | 2,81                          | I-36-2<br>(Tiempo de retención = 7,97 min)  | 2,65                          |
| I-15                | 3,85                          | I-37                                        | 11,8                          |
| I-16                | 3,99                          | I-38                                        | 2,43                          |
| I-17                | 12,8                          | I-41                                        | 10,6                          |
| I-18                | 2,03                          | I-43                                        | 4,91                          |
| I-19                | 1,89                          |                                             |                               |
| I-20                | 4,41                          |                                             |                               |
| I-21                | 5,75                          |                                             |                               |

[0838] Conclusión: Como se muestra en la Tabla 3, los compuestos de la presente divulgación tienen un buen efecto inhibidor sobre la quinasa Wee1.

[0839] **Efecto de la realización 2**

[0840] I. Inhibidor de la proliferación del compuesto en células COLO 205 y células Hela.

[0841] Método de prueba:

[0842] Se utilizó el método de detección de ATP por luminiscencia para detectar los efectos inhibidores de los compuestos en la línea celular COLO 205 deficiente en p53 y en la proliferación de células Hela. Células COLO205, adquiridas de SIBS, generación P11; Hela adquirida de ATCC, generación P13.

[0843] Pasos de prueba:

[0844] 1. Inhibición de la proliferación de células COLO 205

[0845] Cultivo celular e inoculación: el primer día del experimento, las células en cultivo normal se tomaron en su estado de crecimiento exponencial, se digirieron y se dispersaron, la densidad celular se ajustó a  $4,375 \times 10^3$  células / ml y 40  $\mu$ l por pocillo se inocularon en placas de cultivo celular de 96 pocillos; después de que se completó la inoculación, las microplacas se colocaron a 37 °C y 5% de CO<sub>2</sub> para incubación.

[0846] Tratamiento farmacológico de las células: en el tercer día del experimento, se retiraron las microplacas de la incubadora, se agregó el compuesto 9× a cada pocillo de la microplaca y se agregaron 5  $\mu$ L a cada pocillo, en donde había 2 pocillos replicados para cada concentración de medicamento y 10 concentraciones de fármaco para cada compuesto. Según las diferentes líneas celulares, la concentración inicial de cada compuesto fue diferente, luego de la finalización, la microplaca se cultivó a 37 °C y 5% CO<sub>2</sub> durante 72 horas.

[0847] Recopilación de datos: Las microplacas se sacaron de la incubadora y se equilibraron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregaron a cada pocillo 100  $\mu$ L de mezcla de reacción ATPlite después del equilibrio a temperatura ambiente, se agitó la solución a temperatura ambiente de 1300 rpm durante 2 minutos, y luego se colocó la microplaca en una centrífuga HERAEUS Multifuge X1R a 2000 rpm durante 1 minuto; después del equilibrio a temperatura ambiente durante 10 minutos, se midió el valor de la señal de fluorescencia en EnVision™.

[0848] La actividad inhibidora del compuesto *in vitro* se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula: tasa de inhibición de la proliferación celular: tasa de inhibición (%) = (valor de señal de control - valor de señal de administración) / valor de señal de control  $\times$  100%. Según la tasa de inhibición de cada concentración, el 50% de concentración inhibitoria (IC<sub>50</sub>) se calculó mediante el método LOGIT.

[0849] Cálculo de viabilidad celular: Viabilidad celular (%) = valor de señal de administración / valor de señal de control  $\times$  100%. Se usó Graphpad Prism 5.0 para ajustar las curvas Log (inhibidor) vs. respuesta-pendiente variable (cuatro parámetros) a los valores de la señal de fluorescencia en cada concentración, y se calculó el IC<sub>50</sub> correspondiente (la mitad de la concentración inhibitoria máxima).

[0850] 2. Inhibición de la proliferación de células Hela

[0851] Cultivo celular e inoculación: el primer día del experimento, las células en cultivo normal se tomaron en su estado de crecimiento exponencial, se digirieron y se dispersaron, la densidad celular se ajustó a  $9 \times 10^3$  células / ml y 40  $\mu$ l por pocillo se inocularon en placas de cultivo celular de 384 pocillos; después de que se completó la inoculación, las microplacas se colocaron a 37 °C y 5% de CO<sub>2</sub> para incubación.

[0852] Tratamiento farmacológico de las células: en el segundo día del experimento, se retiraron las microplacas de la incubadora, se agregó el compuesto 9× a cada pocillo de la microplaca y se agregaron 5  $\mu$ L a cada pocillo, en donde había 2 pocillos replicados para cada concentración de medicamento y 10

concentraciones de fármaco para cada compuesto. Según las diferentes líneas celulares, la concentración inicial de cada compuesto fue diferente, luego de la finalización, la microplaca se cultivó a 37 °C y 5% CO<sub>2</sub> durante 72 horas.

[0853] Recopilación de datos: las microplacas se sacaron de la incubadora y se equilibraron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregaron a cada pocillo 40 µL de mezcla de reacción ATPlite después del equilibrio a temperatura ambiente, se agitó la solución a temperatura ambiente de 1300 rpm durante 2 minutos, y luego se colocó la microplaca en una centrífuga HERAEUS Multifuge X1R a 2000 rpm durante 1 minuto; después del equilibrio a temperatura ambiente durante 10 minutos, se midió el valor de la señal de fluorescencia en EnVision™.

[0854] La actividad inhibidora del compuesto *in vitro* se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula: tasa de inhibición de la proliferación celular: tasa de inhibición (%) = (valor de señal de control - valor de señal de administración) / valor de señal de control × 100%. Según la tasa de inhibición de cada concentración, el 50% de concentración inhibitoria (IC<sub>50</sub>) se calculó mediante el método LOGIT.

[0855] Cálculo de viabilidad celular: Viabilidad celular (%) = valor de señal de administración / valor de señal de control × 100%. Se usó Graphpad Prism 5.0 para ajustar las curvas Log (inhibidor) vs. respuesta-pendiente variable (cuatro parámetros) a los valores de la señal de fluorescencia en cada concentración, y se calculó el IC<sub>50</sub> correspondiente (la mitad de la concentración inhibitoria máxima).

[0856] II. Resultado experimental

[0857] Cuadro 4

| Número de compuesto | COLO 205 IC <sub>50</sub> (nM) | Hela IC <sub>50</sub> (nM) |
|---------------------|--------------------------------|----------------------------|
| I-1                 | 1882                           | 495                        |
| I-2                 | 1735                           | 345                        |
| I-3                 | 5152                           | 434                        |
| I-4                 | 1971                           | 395                        |
| I-5                 | 2552                           | 392                        |
| I-7                 | -                              | 2903                       |
| I-9                 | 614                            | 191                        |
| I-10                | 920                            | 206                        |
| I-11                | 1194                           | 317                        |
| I-13                | 886                            | 190                        |
| I-14                | 363                            | 192                        |
| I-16                | 1615                           | 316                        |
| I-19                | 944                            | 170                        |
| I-23                | 1669                           | 534                        |
| I-32                | 541                            | 148                        |
| I-33                | 891                            | 200                        |
| I-34                | 1581                           | 214                        |

|      |     |     |
|------|-----|-----|
| I-35 | 473 | 147 |
| I-38 | 451 | 134 |
| I-41 | 786 | 224 |
| I-42 | -   | 322 |

[0858] Aunque las realizaciones específicas de la presente divulgación se han descrito anteriormente, los expertos en la técnica deben entender que estas son solo realizaciones, 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.

