

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 024 692**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/5383 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2019 PCT/US2019/019557**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2019 WO19173082**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2019 E 19764330 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2025 EP 3762385**

54 Título: **1,2-dihidro-3h-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-onas sustituidas**

30 Prioridad:

09.03.2018 US 201862641149 P

02.11.2018 US 201862755163 P

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

05.06.2025

73 Titular/es:

**RECURIUM IP HOLDINGS, LLC (100.00%)
10835 Road to the Cure, Suite 205
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**HUANG, PETER QINHUA;
BUNKER, KEVIN DUANE;
BOREN, BRANT CLAYTON;
HEGDE, SAYEE GAJANAN;
LIU, HUI;
UNNI, ADITYA KRISHNAN;
ABRAHAM, SUNNY;
HOPKINS, CHAD DANIEL y
PALIWAL, SUNIL**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 3 024 692 T3

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

DESCRIPCIÓN

1,2-dihidro-3h-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-onas sustituidas

5 Campo

[0001] La presente solicitud se refiere a compuestos que son inhibidores de WEE1 y a su uso en el tratamiento de afecciones caracterizadas por una proliferación celular excesiva, como el cáncer.

10 Descripción

[0002] La quinasa WEE1 desempeña un papel en la detención del punto de control del ciclo celular G2-M para la reparación DNA antes de la entrada mitótica. Las células normales reparan el ADN dañado durante la detención G1. Las células cancerosas suelen tener un punto de control G1-S deficiente y dependen de un punto de control G2-M funcional para la reparación del ADN. WEE1 se sobreexpresa en varios tipos de cáncer.

RESUMEN

[0003] Algunas realizaciones proporcionan un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0004] Algunas realizaciones divulgadas en el presente documento se refieren a una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un portador, diluyente, excipiente o combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0005] Algunas realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para su uso en la mejora y/o tratamiento de un cáncer descrito en el presente documento.

[0006] Algunas realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para su uso en la inhibición de la replicación de un crecimiento maligno o un tumor, en el que el crecimiento maligno o tumor se debe a un cáncer descrito en el presente documento.

[0007] Algunas realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para su uso en la mejora o el tratamiento de un crecimiento maligno o un tumor, en el que el crecimiento maligno o tumor se debe a un cáncer descrito en el presente documento.

[0008] Algunos ejemplos descritos en el presente documento se refieren a un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para su uso en la inhibición de la actividad de WEE1 (por ejemplo, inhibición de la actividad de WEE1 en células con mutación de TP53, inhibición de la actividad de WEE1 en células de tipo salvaje de TP53, inhibición de la actividad en células deficientes en p53 de WEE1 y/o disminución de la sobreexpresión de WEE1 en células).

[0009] Algunos ejemplos descritos en el presente documento se refieren a una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para mejorar o tratar un cáncer descrito en el presente documento mediante la inhibición de la actividad de WEE1 (por ejemplo, inhibición de la actividad de WEE1 en células con mutación de TP53, inhibición de la actividad de WEE1 en células de tipo salvaje de TP53, inhibición de la actividad en células deficientes en p53 de WEE1 y/o disminución de la sobreexpresión de WEE1 en células).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0010] Cualquier referencia a métodos de tratamiento / métodos de inhibición o al uso de los compuestos como fármacos en el presente documento debe interpretarse como una referencia a los compuestos, composiciones farmacéuticas y

medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento / método de inhibición del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

5 **[0011]** WEE1 es una tirosina quinasa que es un componente crítico del control del punto de control del ciclo celular G2 mediado por ATR que impide la entrada en mitosis en respuesta al daño del ADN celular. ATR fosforila y activa CHK1, que a su vez activa WEE1, lo que conduce a la fosforilación selectiva de la quinasa dependiente de ciclina 1 (CDK1) en Tyr15, estabilizando así el complejo CDK1-ciclina B y deteniendo la progresión del ciclo celular. Este proceso confiere una ventaja de supervivencia al dar tiempo a las células tumorales para reparar el ADN dañado antes de entrar en mitosis. La inhibición de WEE1 anula el punto de control G2, promoviendo que las células cancerosas con daños en el ADN entren en mitosis no programadas y sufran muerte celular por catástrofe mitótica. Por lo tanto, la inhibición de WEE1 tiene el potencial de sensibilizar los tumores a los agentes que dañan el ADN, como el cisplatino, y de inducir la muerte de las células tumorales.

15 **[0012]** Los compuestos inhibidores de WEE1 que son útiles para tratar el cáncer se divulgan, por ejemplo, en WO 2007/126122 A1, AU 2008/315048 A1, WO 2017/075629 A2 o WO 2019/028008 A1.

Definiciones

20 **[0013]** Salvo que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende una persona con conocimientos ordinarios en la técnica. En caso de que existan varias definiciones de un término, prevalecerán las de esta sección, salvo que se indique lo contrario.

25 **[0014]** Cuando un grupo se describe como "opcionalmente sustituido", dicho grupo puede ser no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes indicados. Asimismo, cuando un grupo se describe como "no sustituido o sustituido", si está sustituido, el sustituyente o sustituyentes pueden seleccionarse entre uno o varios de los sustituyentes indicados. Si no se indica ningún sustituyente, se entiende que el grupo indicado "opcionalmente sustituido" o "sustituido" puede estar sustituido por uno o varios grupos seleccionados individual e independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), cicloalquilo(alquilo), heteroarilo(alquilo), heterociclilo(alquilo), hidroxilo, alcoxi, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxilo, O-carboxilo, nitro, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, un amino, un grupo amino monosustituido, un grupo amino di-sustituido y una amina(alquilo C₁-C₆).

35 **[0015]** Como se usa aquí, "C_a a C_b" en el que "a" y "b" son números enteros se refiere al número de átomos de carbono en un grupo. El grupo indicado puede contener de "a" a "b", ambos inclusive, átomos de carbono. Así, por ejemplo, un grupo "alquilo C₁ a C₄" se refiere a todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos, es decir, CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- y (CH₃)₃C-. Si no se designan "a" y "b", se asumirá el rango más amplio descrito en estas definiciones.

40 **[0016]** Si dos grupos "R" se describen como "tomados juntos", los grupos R y los átomos a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterociclo. Por ejemplo, sin limitación, si se indica que R^a y R^b de un grupo NR^aR^b están "tomados juntos", significa que están unidos covalentemente entre sí para formar un anillo:



50 **[0017]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático totalmente saturado. La fracción alquílica puede ser ramificada o de cadena recta. Ejemplos de grupos alquilo ramificados incluyen, pero no se limitan a, iso-propilo, sec -butilo, t-butilo y similares. Ejemplos de grupos alquilo de cadena recta incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y similares. El grupo alquilo puede tener de 1 a 30 átomos de carbono (siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico como "de 1 a 30" se refiere a cada número entero del intervalo dado; p. ej., "de 1 a 30 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede estar formado por 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta 30 átomos de carbono inclusive, aunque la presente definición también abarca la aparición del término "alquilo" cuando no se designa ningún intervalo numérico). El grupo alquilo también puede ser un alquilo de tamaño medio que tenga de 1 a 12 átomos de carbono. El grupo alquilo también podría ser un alquilo inferior que tenga de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido.

60 **[0018]** El término "alquenilo" utilizado en el presente documento se refiere a un radical monovalente de cadena recta o ramificada de dos a veinte átomos de carbono que contiene uno o varios dobles enlaces de carbono, incluidos, entre otros, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 1-butenilo y similares. Un grupo alquenilo puede ser no sustituido o sustituido.

65 **[0019]** El término "alquinilo" utilizado en el presente documento se refiere a un radical monovalente de cadena recta o

ramificada de dos a veinte átomos de carbono que contiene un enlace o enlaces triples de carbono, incluidos, entre otros, 1-propinilo, 1-butilo, 2-butilo y similares. Un grupo alquilo puede ser no sustituido o sustituido.

5 **[0020]** Tal como se utiliza en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos mono- o multi-cíclicos completamente saturado (sin dobles o triples enlaces). Cuando están compuestos por dos o más anillos, éstos pueden estar unidos de forma fusionada, en puente o en espira. En el presente documento, el término "fusionado" se refiere a dos anillos que tienen dos átomos y un enlace en común. Como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo puenteado" se refiere a compuestos en los que el cicloalquilo contiene un enlace de uno o más átomos que conectan átomos no adyacentes. Tal y como se utiliza aquí, el término "espiro" se refiere a dos anillos que tienen un átomo en común y los dos anillos no están unidos por un puente. Los grupos cicloalquilo pueden contener de 3 a 30 átomos en el/los anillo(s), de 3 a 20 átomos en el/los anillo(s), de 3 a 10 átomos en el/los anillo(s), de 3 a 8 átomos en el/los anillo(s) o de 3 a 6 átomos en el/los anillo(s). Un grupo cicloalquilo puede ser no sustituido o sustituido. Ejemplos de grupos monocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo fusionados son el decahidronaftalenilo, el dodecahidro-1H-fenalenilo y el tetradecahidroantracenoilo; ejemplos de grupos cicloalquilo puente son el biciclo[1.1.1]pentilo, el adamantanilo y el norbornanilo; y ejemplos de grupos espirocicloalquilo son el espiro[3.3]heptano y el espiro[4.5]decano.

15 **[0021]** Tal como se utiliza en el presente documento, "cicloalquenilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos mono- o multi-cíclicos que contiene uno o más dobles enlaces en al menos un anillo; aunque, si hay más de uno, los dobles enlaces no pueden formar un sistema pi-electrónico totalmente deslocalizado a lo largo de todos los anillos (de lo contrario, el grupo sería "arilo", tal como se define en el presente documento). Los grupos cicloalquenilo pueden contener de 3 a 10 átomos en el/los anillo(s), de 3 a 8 átomos en el/los anillo(s) o de 3 a 6 átomos en el/los anillo(s). Cuando se componen de dos o más anillos, éstos pueden estar unidos entre sí mediante fusión, puente o espira. Un grupo cicloalquenilo puede ser no sustituido o sustituido.

25 **[0022]** Tal como se utiliza en el presente documento, "carbociclilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos mono- o multicíclicos no aromáticos. Cuando se componen de dos o más anillos, éstos pueden unirse de forma fusionada, en puente o en espira, tal como se describe en el presente documento. Los grupos carbociclilo pueden contener de 3 a 30 átomos en el/los anillo(s), de 3 a 20 átomos en el/los anillo(s), de 3 a 10 átomos en el/los anillo(s), de 3 a 8 átomos en el/los anillo(s) o de 3 a 6 átomos en el/los anillo(s). Un grupo carbociclilo puede ser no sustituido o sustituido. Los ejemplos de grupos carbociclilo incluyen, entre otros, los grupos cicloalquilo y cicloalquenilo, tal como se definen en el presente documento, y las porciones no aromáticas de 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, 2,3-dihidro-1H-indeno, 5,6,7,8-tetrahidroquinolina y 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina.

30 **[0023]** Tal como se utiliza en el presente documento, "arilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclicos o multicíclicos carbocíclicos (todos los carbonos) (incluidos los sistemas de anillos fusionados en los que dos anillos carbocíclicos comparten un enlace químico) que tiene un sistema de electrones pi totalmente deslocalizado en todos los anillos. El número de átomos de carbono de un grupo arilo puede variar. Por ejemplo, el grupo arilo puede ser un grupo arilo C₆-C₁₄, un grupo arilo C₆-C₁₀ o un grupo arilo C₆. Algunos ejemplos de grupos arilo son, entre otros, el benceno, el naftaleno y el azuleno. Un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido.

35 **[0024]** Tal como se utiliza en el presente documento, "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclicos o multicíclicos (un sistema de anillos con sistema de electrones pi totalmente deslocalizado) que contiene(n) uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1, 2 o 3 heteroátomos), es decir, un elemento distinto del carbono, incluidos, entre otros, nitrógeno, oxígeno y azufre. El número de átomos en el anillo o anillos de un grupo heteroarilo puede variar. Por ejemplo, el grupo heteroarilo puede contener de 4 a 14 átomos en el anillo o anillos, de 5 a 10 átomos en el anillo o anillos o de 5 a 6 átomos en el anillo o anillos, como nueve átomos de carbono y un heteroátomo; ocho átomos de carbono y dos heteroátomos; siete átomos de carbono y tres heteroátomos; ocho átomos de carbono y un heteroátomo; siete átomos de carbono y dos heteroátomos; seis átomos de carbono y tres heteroátomos; cinco átomos de carbono y cuatro heteroátomos; cinco átomos de carbono y un heteroátomo; cuatro átomos de carbono y dos heteroátomos; tres átomos de carbono y tres heteroátomos; cuatro átomos de carbono y un heteroátomo; tres átomos de carbono y dos heteroátomos; o dos átomos de carbono y tres heteroátomos. Además, el término "heteroarilo" incluye sistemas de anillos fusionados en los que dos anillos, como al menos un anillo arilo y al menos un anillo heteroarilo o al menos dos anillos heteroarilo, comparten al menos un enlace químico. Ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furano, furazano, tiofeno, benzotiofeno, ftalazina, pirrol, oxazol, benzoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-, 1,2,3-oxadiazol, tiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, benzotiazol, imidazol, bencimidazol, indol, indazol, pirazol, benzopirazol, isoxazol, benzoisoxazol, isotiazol, triazol, benzotriazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, purina, pteridina, quinoleína, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, cinolina y triazina. Un grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido.

40 **[0025]** Tal como se utiliza en el presente documento, "heterociclilo" o "heteroalíciclilo" se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos de tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez y hasta 18 miembros en los que los átomos de carbono junto con entre 1 y 5 heteroátomos constituyen dicho sistema de anillos. Un heterociclo puede contener opcionalmente uno o más enlaces insaturados situados de tal manera, sin embargo, que no se produzca un sistema de electrones pi totalmente deslocalizado en todos los anillos. El heteroátomo o heteroátomos son elementos distintos del carbono, incluidos, entre otros, el oxígeno, el azufre y el nitrógeno. Un heterociclo puede contener además una o más funcionalidades carbonilo o tiocarbonilo, de modo que la definición incluya oxosistemas y tiosistemas como

lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidias cíclicas y carbamatos cíclicos. Cuando están compuestos por dos o más anillos, éstos pueden estar unidos de forma fusionada, en puente o en espira. En el presente documento, el término "fusionado" se refiere a dos anillos que tienen dos átomos y un enlace en común. Como se utiliza aquí, el término "heterociclilo puenteado" o "heteroalícicilo puenteado" se refiere a compuestos en los que el heterociclilo o heteroalícicilo contiene un enlace de uno o más átomos que conectan átomos no adyacentes. Tal y como se utiliza aquí, el término "espiro" se refiere a dos anillos que tienen un átomo en común y los dos anillos no están unidos por un puente. Los grupos heterociclilo y heteroalícicilo pueden contener de 3 a 30 átomos en el/los anillo(s), de 3 a 20 átomos en el/los anillo(s), de 3 a 10 átomos en el/los anillo(s), de 3 a 8 átomos en el/los anillo(s) o de 3 a 6 átomos en el/los anillo(s). Por ejemplo, cinco átomos de carbono y un heteroátomo; cuatro átomos de carbono y dos heteroátomos; tres átomos de carbono y tres heteroátomos; cuatro átomos de carbono y un heteroátomo; tres átomos de carbono y dos heteroátomos; dos átomos de carbono y tres heteroátomos; un átomo de carbono y cuatro heteroátomos; tres átomos de carbono y un heteroátomo; o dos átomos de carbono y un heteroátomo. Además, cualquier nitrógeno en un heteroalícicilo puede ser cuaternizado. Los grupos heterociclilo o heteroalícicilo pueden ser no sustituido o sustituidos. Ejemplos de tales grupos "heterociclilo" o "heteroalícicilo" incluyen, entre otros, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,2-dioxolano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxolano, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiano, 1,3-oxatiolano, 1,3-ditio, 1,3-ditioolano, 1,4 ,1,4-oxatiano, tetrahidro-1,2-tiazina, 2H-1,3,5-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, dihidrouracilo, trioxano, hexahidro-4- triazina, imidazolina, imidazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, morfolina, oxirano, N-óxido de piperidina, piperidina, piperazina, pirrolidina, azepano, pirrolidona, pirrolidiona, 2-piperidona, pirazolina, pirazolidina, 3,4-oxopirrolidina, tetrahidropirano, 4H-pirano, tetrahidrotiopirano, tiamorfolina, sulfóxido de tiamorfolina, sulfona de tiamorfolina y sus análogos benzofusionados (p. ej.g., benzimidazolidinona, tetrahidroquinolina y/o 3,4-metilendioxfenilo). Algunos ejemplos de grupos espiroheterocíclicos son 2-azaspiro[3.3]heptano, 2- oxaspiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano, 2,6-diazaspiro[3.3]heptano, 2- oxaspiro[3.4]octano y 2-azaspiro[3.4]octano.

[0026] Tal como se utiliza en el presente documento, "aralquilo" y "aril(alquilo)" se refieren a un grupo arilo conectado, como sustituyente, a través de un grupo alquileo inferior. Los grupos alquileo inferior y arilo de un aralquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a bencilo, 2-fenilalquilo, 3-fenilalquilo y naftilalquilo.

[0027] Tal como se utiliza en el presente documento, "heteroaralquilo" y "heteroarilo(alquilo)" se refieren a un grupo heteroarilo conectado, como sustituyente, a través de un grupo alquileo inferior. El alquileo inferior y el grupo heteroarilo del heteroaralquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a 2-tienilalquilo, 3-tienilalquilo, furilalquilo, tienilalquilo, pirrolalquilo, pirdilalquilo, isoxazolilalquilo e imidazolilalquilo y sus análogos benzofusionados.

[0028] Un "heteroalícicilo(alquilo)" y un "heterociclilo(alquilo)" se refieren a un grupo heterocíclico o heteroalícicilo conectado, como sustituyente, a través de un grupo alquileo inferior. El alquileo inferior y el heterociclo de un (heteroalícil)alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos incluyen, entre otros, tetrahidro-2H-pirano-4-il(metilo), piperidin-4-il(etilo), piperidin-4-il(propilo), tetrahidro-2H-tiopirano-4-il(metilo) y 1,3-tiazinan-4-il(metilo).

[0029] Tal como se utilizan en el presente documento, los "grupos alquileo inferiores" son grupos de enlace $-\text{CH}_2-$ de cadena recta, que forman enlaces para conectar fragmentos moleculares a través de sus átomos de carbono terminales. Algunos ejemplos son, entre otros, el metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) y butileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$). Un grupo alquileo inferior puede sustituirse sustituyendo uno o más hidrógenos del grupo alquileo inferior y/o sustituyendo ambos hidrógenos del mismo carbono por un grupo cicloalquilo (por ejemplo,).



[0030] Tal como se utiliza aquí, el término "hidroxi" se refiere a un grupo $-\text{OH}$.

[0031] Como se usa aquí, "alcoxi" se refiere a la Fórmula $-\text{OR}$ donde R es un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo(alquilo), arilo(alquilo), heteroarilo(alquilo) o heterociclilo(alquilo) se define aquí. Una lista no limitativa de alcoxi son metoxi, etoxi, n-propoxi, 1 -metiletoxi (isopropoxi), n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, fenoxi y benzoxi. Un alcoxi puede estar sustituido o no sustituido.

[0032] Tal como se utiliza en el presente documento, "acilo" se refiere a un hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroarilo(alquilo) y heterociclilo(alquilo) conectados, como sustituyentes, a través de un grupo carbonilo. Algunos ejemplos son el formilo, acetilo, propanoilo, benzoilo y acilo. Un acilo puede estar sustituido o no sustituido.

[0033] Un grupo "ciano" se refiere a un grupo $-\text{CN}$.

[0034] El término "átomo halógeno" o "halógeno", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquiera de

los átomos radioestables de la columna 7 de la Tabla Periódica de los Elementos, como el flúor, el cloro, el bromo y el yodo.

5 **[0035]** Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo " $-C(=S)R$ " en el que R puede ser el mismo que el definido con respecto a O-carboxi. Un tiocarbonilo puede estar sustituido o no sustituido.

10 **[0036]** Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo " $-OC(=O)N(R_A R_B)$ " en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un cicloalquilo(alquilo), un arilo(alquilo), un heteroarilo(alquilo) o un heterociclilo(alquilo). Un O-carbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

15 **[0037]** Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo " $ROC(=O)N(R_A)-$ " en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un cicloalquilo(alquilo), un arilo(alquilo), un heteroarilo(alquilo) o un heterociclilo(alquilo). Un N-carbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

20 **[0038]** Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo " $-OC(=S)-N(R_A R_B)$ " en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un cicloalquilo(alquilo), un arilo(alquilo), un heteroarilo(alquilo) o un heterociclilo(alquilo). Un O-tiocarbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

25 **[0039]** Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo " $ROC(=S)N(R_A)-$ " en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un cicloalquilo(alquilo), un arilo(alquilo), un heteroarilo(alquilo) o un heterociclilo(alquilo). Un N-tiocarbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

30 **[0040]** Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo " $-C(=O)N(R_A R_B)$ " en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un cicloalquilo(alquilo), un arilo(alquilo), un heteroarilo(alquilo) o un heterociclilo(alquilo). Un C-amido puede estar sustituido o no sustituido.

35 **[0041]** Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo " $RC(=O)N(R_A)-$ " en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo(alquilo), arilo(alquilo), heteroarilo(alquilo) o heterociclilo(alquilo). Un N-amido puede estar sustituido o no sustituido.

40 **[0042]** Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo " $-SO_2N(R_A R_B)$ " en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo(alquilo), arilo(alquilo), heteroarilo(alquilo) o heterociclilo(alquilo). Un S-sulfonamido puede estar sustituido o no sustituido.

45 **[0043]** Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo " $RSO_2N(R_A)-$ " en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo(alquilo), arilo(alquilo), heteroarilo(alquilo) o heterociclilo(alquilo). Un N-sulfonamido puede estar sustituido o no sustituido.

50 **[0044]** Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo " $RC(=O)O-$ " en el que R puede ser hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un cicloalquilo(alquilo), un arilo(alquilo), un heteroarilo(alquilo) o un heterociclilo(alquilo), tal como se definen en el presente documento. Un O-carboxi puede estar sustituido o no sustituido.

55 **[0045]** Los términos "éster" y "C-carboxi" se refieren a un grupo " $-C(=O)OR$ " en el que R puede ser el mismo que el definido con respecto a O-carboxi. Un éster y un C-carboxi pueden estar sustituidos o no sustituidos.

[0046] Un grupo "nitro" se refiere a un grupo " $-NO_2$ ".

60 **[0047]** Un grupo "sulfenilo" se refiere a un grupo " $-SR$ " en el que R puede ser hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un cicloalquilo(alquilo), un arilo(alquilo), un heteroarilo(alquilo) o un heterociclilo(alquilo). Un sulfenilo puede estar sustituido o no sustituido.

[0048] Un grupo "sulfínilo" se refiere a un grupo " $-S(=O)-R$ " en el que R puede ser el mismo que el definido con respecto al sulfenilo. Un sulfínilo puede estar sustituido o no sustituido.

65 **[0049]** Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo " SO_2R " en el que R puede ser el mismo que el definido con respecto al sulfenilo. Un sulfonilo puede estar sustituido o no sustituido.

[0050] Tal como se utiliza en el presente documento, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se sustituyen por un halógeno (por ejemplo, monohaloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo y polihaloalquilo). Dichos grupos incluyen, entre otros, clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-cloro-1-fluorometilo, 2-fluoroisobutilo y pentafluoroetilo. Un haloalquilo puede estar sustituido o no sustituido.

[0051] Tal como se utiliza en el presente documento, "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se sustituyen por un halógeno (por ejemplo, mono-haloalcoxi, di-haloalcoxi y tri-haloalcoxi). Dichos grupos incluyen, entre otros, clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1-cloro-2-fluorometoxi y 2-fluoroisobutoxi. Un haloalcoxi puede estar sustituido o no sustituido.

[0052] El término "amino", tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo $-NH_2$.

[0053] Un grupo "amina monosustituida" se refiere a un grupo " $-NHR_A$ " en el que R_A puede ser un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un cicloalquilo(alquilo), un arilo(alquilo), un heteroarilo(alquilo) o un heterociclilo(alquilo), tal como se define en el presente documento. El R_A puede ser sustituido o no sustituido. Ejemplos de grupos amino mono-sustituidos incluyen, pero no se limitan a, $-NH$ (metilo), $-NH$ (fenilo) y similares.

[0054] Un grupo "amina di-sustituida" se refiere a un grupo " $-NR_AR_B$ " en el que R_A y R_B pueden ser independientemente un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un cicloalquilo(alquilo), un arilo(alquilo), un heteroarilo(alquilo) o un heterociclilo(alquilo), como se define en el presente documento. R_A y R_B pueden estar independientemente sustituidos o no sustituidos. Ejemplos de grupos amino di-sustituidos incluyen, pero no se limitan a, $-N$ (metil)₂, $-N$ (fenil)(metil), $-N$ (etil)(metil) y similares.

[0055] Tal como se utiliza en el presente documento, el grupo "amina(alquilo)" se refiere a un radical $-(alquilo)NR'R''$ donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo tal como se define en el presente documento. Una amina(alquilo) puede estar sustituida o no sustituida. Ejemplos de grupos amina(alquilo) incluyen, pero no se limitan a, $-CH_2NH$ (metil), $-CH_2NH$ (fenil), $-CH_2CH_2NH$ (metil), $-CH_2CH_2NH$ (fenil), $-CH_2N$ (metil)₂, $-CH_2N$ (fenil)(metil), $-NCH_2$ (etil)(metil), $-CH_2CH_2N$ (metil)₂, $-CH_2CH_2N$ (fenil)(metil), $-NCH_2CH_2$ (etil)(metil) y similares.

[0056] Cuando no se especifica el número de sustituyentes (por ejemplo, haloalquilo), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, "haloalquilo" puede incluir uno o más halógenos iguales o diferentes. Como otro ejemplo, "alcoxifenilo C_1-C_3 " puede incluir uno o más grupos alcoxi iguales o diferentes que contengan uno, dos o tres átomos.

[0057] Tal como se utiliza en el presente documento, un radical indica una especie con un único electrón no apareado, de manera que la especie que contiene el radical puede unirse covalentemente a otra especie. Por lo tanto, en este contexto, un radical no es necesariamente un radical libre. Más bien, un radical indica una porción específica de una molécula mayor. El término "radical" puede utilizarse indistintamente con el término "grupo".

[0058] El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al que se administra y no deroga la actividad biológica y las propiedades del compuesto. En algunas realizaciones, la sal es una sal de adición ácida del compuesto. Las sales farmacéuticas pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto con ácidos inorgánicos como el ácido hidrohálico (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), un ácido sulfúrico, un ácido nítrico y un ácido fosfórico (como el 2,3-dihidroxi-propildihidrogenofosfato). Las sales farmacéuticas también pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto con un ácido orgánico, como los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo fórmico, acético, succínico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluensulfónico, trifluoroacético, benzoico, salicílico, 2-oxopentanoico o naftalenosulfónico. Las sales farmacéuticas también pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto con una base para formar una sal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, como una sal de sodio, de potasio o de litio, una sal de metal alcalinotérreo, como una sal de calcio o de magnesio, una sal de carbonato, una sal de bicarbonato, una sal de bases orgánicas como la dicitohexilamina, la N-metil-D-glucamina, la tris(hidroximetil)metilamina, la alquilamina C_1-C_7 , la ciclohexilamina, la trietanolamina, la etilendiamina y sales con aminoácidos como la arginina y la lisina. Para los compuestos de Fórmula (I), los expertos en la materia entienden que cuando se forma una sal por protonación de un grupo basado en nitrógeno (por ejemplo, NH_2), el grupo basado en nitrógeno puede asociarse con una carga positiva (por ejemplo, NH_3^+) y la carga positiva puede equilibrarse mediante un contraión cargado negativamente (como $C1^-$).

[0059] Se entiende que, en cualquier compuesto descrito en el presente documento que tenga uno o más centros quirales, si no se indica expresamente una estereoquímica absoluta, cada centro puede ser independientemente de configuración R o S o una mezcla de las mismas. Así, los compuestos aquí proporcionados pueden ser enantioméricamente puros, enantioméricamente enriquecidos, mezcla racémica, diastereoméricamente puros, diastereoméricamente enriquecidos o una mezcla estereoisomérica. Además, se entiende que, en cualquier compuesto descrito en el presente documento que tenga uno o más doble(s) enlace(s) que generen isómeros geométricos que puedan definirse como E o Z, cada doble enlace puede ser independientemente E o Z una mezcla de los mismos. Del mismo modo, se entiende que, en cualquier compuesto descrito, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

5 [0060] Debe entenderse que cuando los compuestos descritos en el presente documento tienen valencias sin rellenar, las valencias deben rellenarse con hidrógenos o isótopos de los mismos, por ejemplo, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio).

10 [0061] Se entiende que los compuestos aquí descritos pueden etiquetarse isotópicamente. La sustitución por isótopos como el deuterio puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, como, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de las necesidades de dosificación. Cada elemento químico representado en una estructura compuesta puede incluir cualquier isótopo de dicho elemento. Por ejemplo, en la estructura de un compuesto se puede revelar explícitamente un átomo de hidrógeno o entender que está presente en el compuesto. En cualquier posición del compuesto en la que pueda estar presente un átomo de hidrógeno, el átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo del hidrógeno, incluyendo pero no limitándose al hidrógeno-1 (protio) y al hidrógeno-2 (deuterio). Por lo tanto, la referencia a un compuesto abarca todas las formas isotópicas potenciales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

15 [0062] Se entiende que los métodos y combinaciones aquí descritos incluyen formas cristalinas (también conocidas como polimorfos, que incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto), fases amorfas, sales, solvatos e hidratos. En algunas realizaciones, los compuestos aquí descritos existen en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, como agua, etanol o similares. En otras realizaciones, los compuestos aquí descritos existen en forma no disuelta. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y pueden formarse durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables como agua, etanol o similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua o los alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. Además, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden existir en formas disueltas y no disueltas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas a efectos de los compuestos y métodos aquí proporcionados.

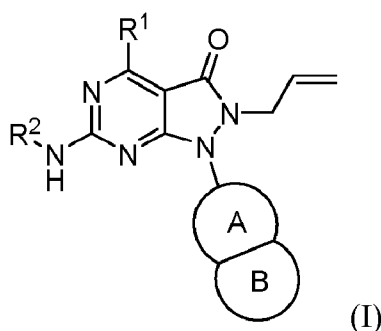
20 [0063] Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que el límite superior e inferior, y cada valor intermedio entre el límite superior e inferior del intervalo se engloba dentro de las realizaciones.

25 [0064] Los términos y frases utilizados en esta solicitud, y sus variaciones, especialmente en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se indique expresamente lo contrario, deben interpretarse como abiertos y no como limitativos. Como ejemplos de lo anterior, el término "incluido" debe entenderse como "incluido, sin limitación", "incluido pero no limitado a", o similares; el término "que comprende", tal como se utiliza aquí, es sinónimo de "incluido", "que contiene" o "caracterizado por", es inclusivo o abierto y no excluye elementos o etapas del método adicionales y no repetidos; el término "tener" debe interpretarse como "tener al menos"; el término "incluye" debe interpretarse como incluye pero no se limita a"; el término "ejemplo" se utiliza para proporcionar casos ejemplares del elemento en discusión, no una lista exhaustiva o limitativa de los mismos; y el uso de términos como "preferiblemente", "preferido", "deseado" o "deseable", y palabras de significado similar no deben interpretarse como implicando que ciertas características son críticas, esenciales o incluso importantes para la estructura o función, sino como meramente destinadas a resaltar características alternativas o adicionales que pueden o no ser utilizadas en una realización particular. Además, el término "que comprenda" debe interpretarse como sinónimo de las frases "que tenga al menos" o "que incluya al menos". Cuando se utiliza en el contexto de un compuesto, composición o dispositivo, el término "que comprende" significa que el compuesto, composición o dispositivo incluye al menos las características o componentes mencionados, pero también puede incluir características o componentes adicionales.

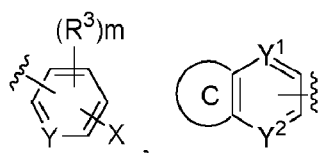
30 [0065] Con respecto al uso de sustancialmente cualquier término plural y/o singular en el presente documento, los expertos en la materia pueden traducir del plural al singular y/o del singular al plural según sea apropiado para el contexto y/o la aplicación. Las diversas permutaciones singular/plural pueden establecerse expresamente en el presente documento en aras de la claridad. El artículo indefinido "un/una" no excluye una pluralidad. El mero hecho de que determinadas medidas se recojan en reivindicaciones dependientes mutuamente diferentes no indica que no pueda utilizarse ventajosamente una combinación de dichas medidas. Cualquier signo de referencia en las reivindicaciones no debe interpretarse como una limitación del ámbito de aplicación.

35 Compuestos

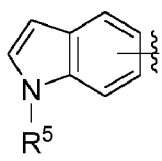
40 [0066] Algunas realizaciones divulgadas en el presente documento se refieren a un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene la estructura:



15 donde: R¹ se selecciona entre hidrógeno, halógeno y un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; el anillo A se selecciona entre un fenilo sustituido o no sustituido y un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros sustituido o no sustituido; el anillo B se selecciona entre un carbociclilo monocíclico de 5-7 miembros sustituido o no sustituido y un heterociclilo monocíclico de 5-7 miembros sustituido o no sustituido; R² se selecciona entre

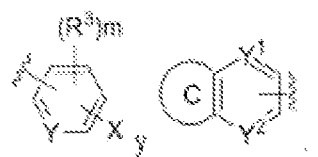


25 y



35 m es 0, 1, 2 o 3; R³ se selecciona entre halógeno y un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; X se selecciona entre hidrógeno, halógeno, hidroxí, ciano, un heterociclilo monocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido, una amina(alquilo C₁-C₆) sustituida o no sustituida, una -NH-(CH₂)₁₋₆-amina sustituida o no sustituida, una amina monosustituida, una amina di-sustituida, un amino, un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un cicloalcoxi C₃-C₆ sustituido o no sustituido, un (alquilo C₁-C₆)acilo sustituido o no sustituido, un C-amido sustituido o no sustituido, un N-amido sustituido o no sustituido, un C-carboxi sustituido o no sustituido, un O-carboxi sustituido o no sustituido, un O-carbamilo sustituido o no sustituido y un N-carbamilo sustituido o no sustituido; Y es CH o N (nitrógeno); Y¹ es CR^{4A} o N (nitrógeno); Y² es CR^{4B} o N (nitrógeno); El anillo C se selecciona entre un arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico de 5-10 miembros sustituido o no sustituido, un carbociclilo monocíclico de 5-7 miembros sustituido o no sustituido, un heterociclilo monocíclico de 5-7 miembros sustituido o no sustituido y un heterociclilo bicíclico de 7-10 miembros sustituido o no sustituido; R^{4A} y R^{4B} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno y un alquilo C₁₋₄ no sustituido; y R⁵ es un heterociclilo monocíclico de 5-7 miembros sustituido o no sustituido.

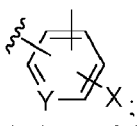
50 **[0067]** Algunos ejemplos aquí divulgados se refieren a un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que: R¹ se selecciona entre hidrógeno, halógeno y un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; el anillo A se selecciona entre un fenilo sustituido o no sustituido y un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros sustituido o no sustituido; el anillo B se selecciona entre un carbociclilo monocíclico de 5-7 miembros sustituido o no sustituido y un heterociclilo monocíclico de 5-7 miembros sustituido o no sustituido; R² se selecciona entre



65 m es 0, 1, 2 ó 3; R³ puede seleccionarse entre halógeno y un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; X se selecciona entre hidrógeno, halógeno, hidroxí, ciano, un heterociclilo monocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido, una amina(alquilo C₁-C₆) sustituida o no sustituida, una -NH-(CH₂)₁₋₆-amina sustituida o no sustituida, una amina monosustituida, una amina disustituida, un amino, un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un cicloalcoxi C₃-C₆ sustituido o no sustituido, un (alquilo C₁-C₆)acilo sustituido o no sustituido, un C-amido

sustituido o no sustituido, un N-amido sustituido o no sustituido, un C-carboxi sustituido o no sustituido, un O-carboxi sustituido o no sustituido, un O-carbamilo sustituido o no sustituido y un N-carbamilo sustituido o no sustituido; Y es CH o N (nitrógeno); Y¹ es CR^{4A} o N (nitrógeno); Y² es CR^{4B} o N (nitrógeno); El anillo C se selecciona entre un arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico de 5-10 miembros sustituido o no sustituido, un carbociclo monocíclico de 5-7 miembros sustituido o no sustituido, un heterociclilo monocíclico de 5-7 miembros sustituido o no sustituido y un heterociclilo bicíclico de 7-10 miembros sustituido o no sustituido; y R^{4A} y R^{4B} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno y un alquilo C₁₋₄ no sustituido.

[0068] En algunas realizaciones, R² es:



Preferiblemente, m es 0.

[0069] En algunos ejemplos, R¹ puede seleccionarse entre hidrógeno, halógeno y alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹ puede ser hidrógeno. En otros ejemplos, R¹ puede ser halógeno. En algunos ejemplos, R¹ puede ser fluoro. En otros ejemplos, R¹ puede ser un alquilo C₁-C₆ no sustituido (como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo (cadena recta o ramificada) o hexilo (cadena recta o ramificada)). En algunos ejemplos, R¹ puede ser un metilo no sustituido. En algunos ejemplos, R¹ puede ser un alquilo C₁-C₆ sustituido, como los descritos en el presente documento. En algunos ejemplos, R¹ puede ser un haloalquilo C₁-C₆ no sustituido (como un fluoroalquilo C₁-C₆, un cloroalquilo C₁-C₆ o un clorofluoroalquilo C₁-C₆). En algunos ejemplos, R¹ puede ser -CHF₂, -CF₃, -CF₂CH₃ o -CH₂CF₃.

[0070] El anillo A se selecciona entre un fenilo sustituido o no sustituido y un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros sustituido o no sustituido.

[0071] En algunos ejemplos, el anillo A puede ser un fenilo sustituido. En otros ejemplos, el anillo A puede ser un fenilo no sustituido.

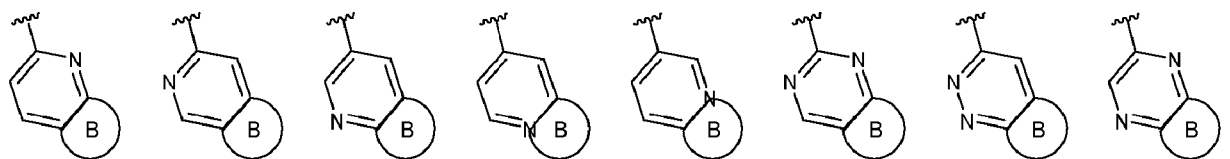
[0072] En algunas realizaciones, el anillo A es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros sustituido. En algunas realizaciones, el anillo A es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros no sustituido. En algunos ejemplos, el anillo A puede seleccionarse entre un pirrol sustituido o no sustituido, un furano sustituido o no sustituido, un tiofeno sustituido o no sustituido, un imidazol sustituido o no sustituido, un pirazol sustituido o no sustituido, un oxazol sustituido o no sustituido, un tiazol sustituido o no sustituido, una piridina sustituida o no sustituida, una pirazina sustituida o no sustituida, una pirimidina sustituida o no sustituida y una piridazina sustituida o no sustituida.

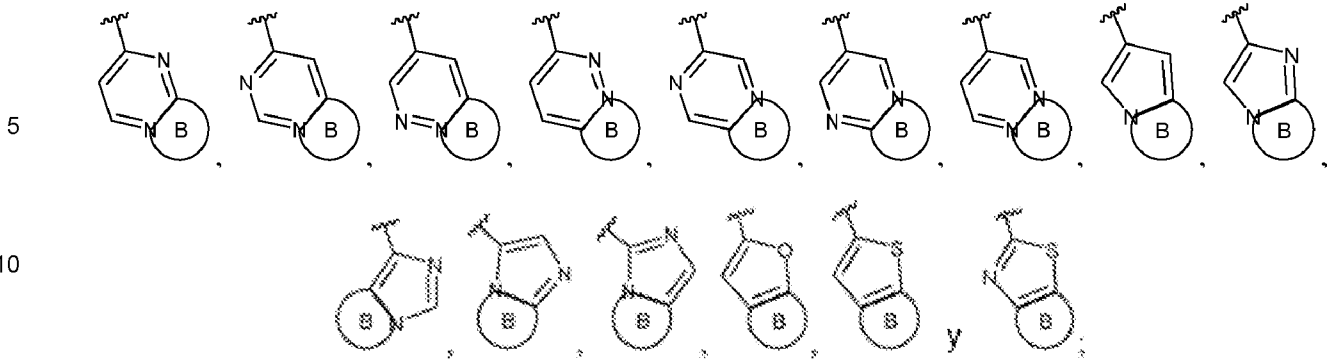
[0073] Cuando está sustituido, el anillo A está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, un haloalquilo C₁-C₄ no sustituido y un alquilo C₁-C₄ no sustituido. En algunos ejemplos, el anillo A está monosustituido con un halógeno (por ejemplo, fluoro).

[0074] En algunas realizaciones:

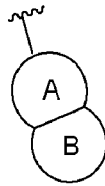


se selecciona del grupo formado por:

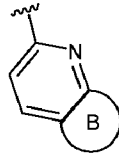




en el que cada uno de los grupos mencionados está sustituido o no sustituido. En algunos ejemplos,

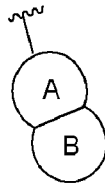


puede ser

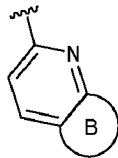


sustituido o no sustituido.

En algunos ejemplos,



puede ser



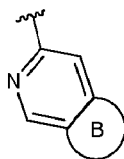
sustituido o no sustituido.

en el que el anillo A no está sustituido. En otros ejemplos,



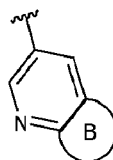
puede seleccionarse entre

5



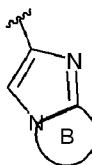
sustituido o no sustituido

10



sustituido o no sustituido
y

20

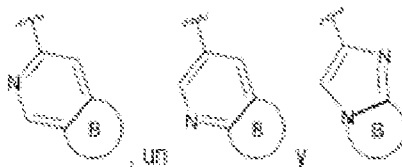


sustituido o no sustituido.

25

Como se describe en este documento, la parte del Anillo A de

30



35

puede ser no sustituido.

40

[0075] El anillo B se selecciona entre un carbociclilo monocíclico de 5-7 miembros sustituido o no sustituido y un heterociclilo monocíclico de 5-7 miembros sustituido o no sustituido.

45

[0076] En algunas realizaciones, el anillo B puede ser un carbociclo monocíclico de 5-7 miembros sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, el anillo B puede ser un carbociclilo monocíclico de 5 miembros sustituido o no sustituido. En otros ejemplos, el anillo B puede ser un carbociclilo monocíclico de 6 miembros sustituido o no sustituido. En otros ejemplos, el anillo B puede ser un carbocíclico monocíclico de 7 miembros sustituido o no sustituido.

50

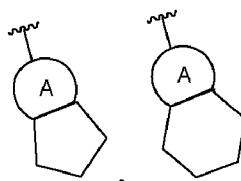
[0077] En algunos ejemplos,

55



puede seleccionarse de:

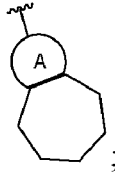
60



65

y

5



10

en el que cada uno de los grupos mencionados está sustituido o no sustituido.

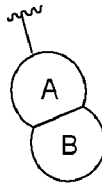
15

[0078] En algunos ejemplos, el anillo B puede ser un heterociclo monocíclico de 5-7 miembros sustituido o no sustituido. En algunos ejemplos, el anillo B puede ser un heterociclo monocíclico de 5 miembros sustituido o no sustituido. En otras realizaciones, el anillo B puede ser un heterociclo monocíclico de 6 miembros sustituido o no sustituido. En otras realizaciones, el anillo B puede ser un heterociclo monocíclico de 7 miembros sustituido o no sustituido.

20

[0079] En algunos ejemplos,

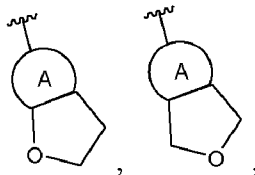
25



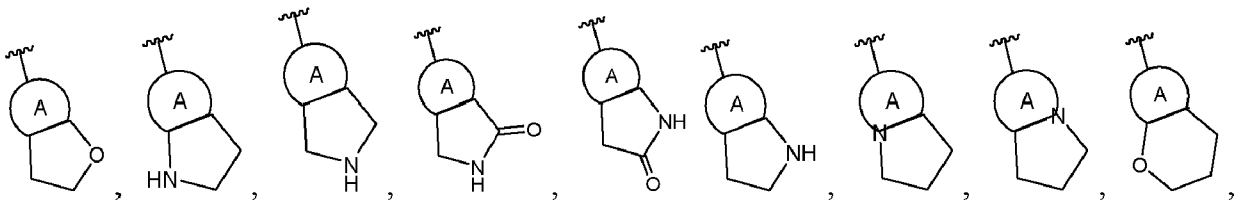
30

puede seleccionarse de:

35

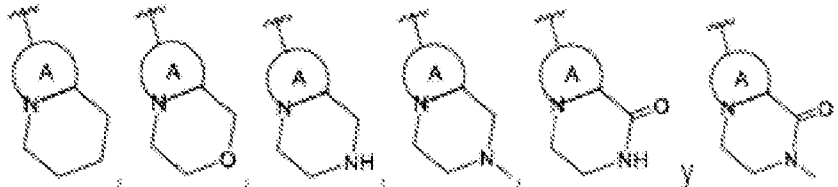


40



45

50



55

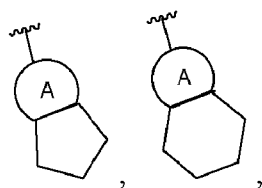
en el que cada uno de los grupos mencionados está sustituido o no sustituido, incluido cualquier grupo -NH.

60

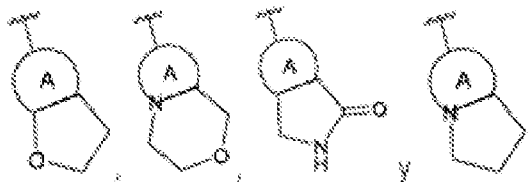
[0080] En algunos ejemplos, el anillo B puede seleccionarse entre

65

5



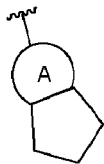
10



15

en el que cada uno de los grupos mencionados está sustituido o no sustituido, incluido cualquier grupo -NH. En algunos ejemplos, el anillo B puede ser un sustituido o no sustituido

20



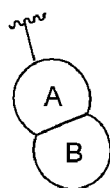
25

[0081] En algunos ejemplos, cuando el anillo B está sustituido, el anillo B puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, un amido N-ligado no sustituido (por ejemplo, -NHC(O)alquilo C₁-C₆), un haloalquilo C₁-C₆ no sustituido (como los descritos en el presente documento) y un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (como los descritos en el presente documento). En algunos ejemplos, cuando el anillo B está sustituido, el anillo B puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, un amido N-ligado no sustituido (por ejemplo, -NHC(O)alquilo C₁-C₆) y un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (como los descritos en el presente documento). En algunas realizaciones, el anillo B puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, hidroxilo, amino, un -NHC(O)alquilo C₁-C₆ no sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ no sustituido (como los descritos en el presente documento) y un alquilo C₁-C₆ no sustituido (como los descritos en el presente documento). En algunos ejemplos, el anillo B puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, hidroxilo, -CF₃, -CHF₂, -CF₂CH₃, un metilo no sustituido, un etilo no sustituido y -NHC(O)CH₃.

40

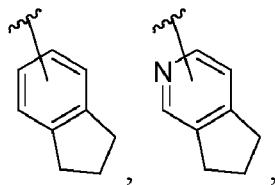
[0082] En algunos ejemplos,

45



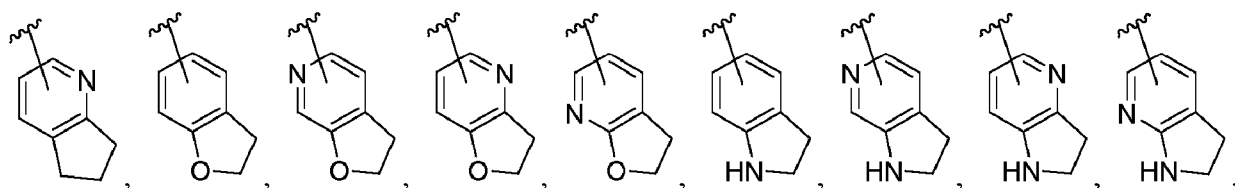
puede seleccionarse de:

50

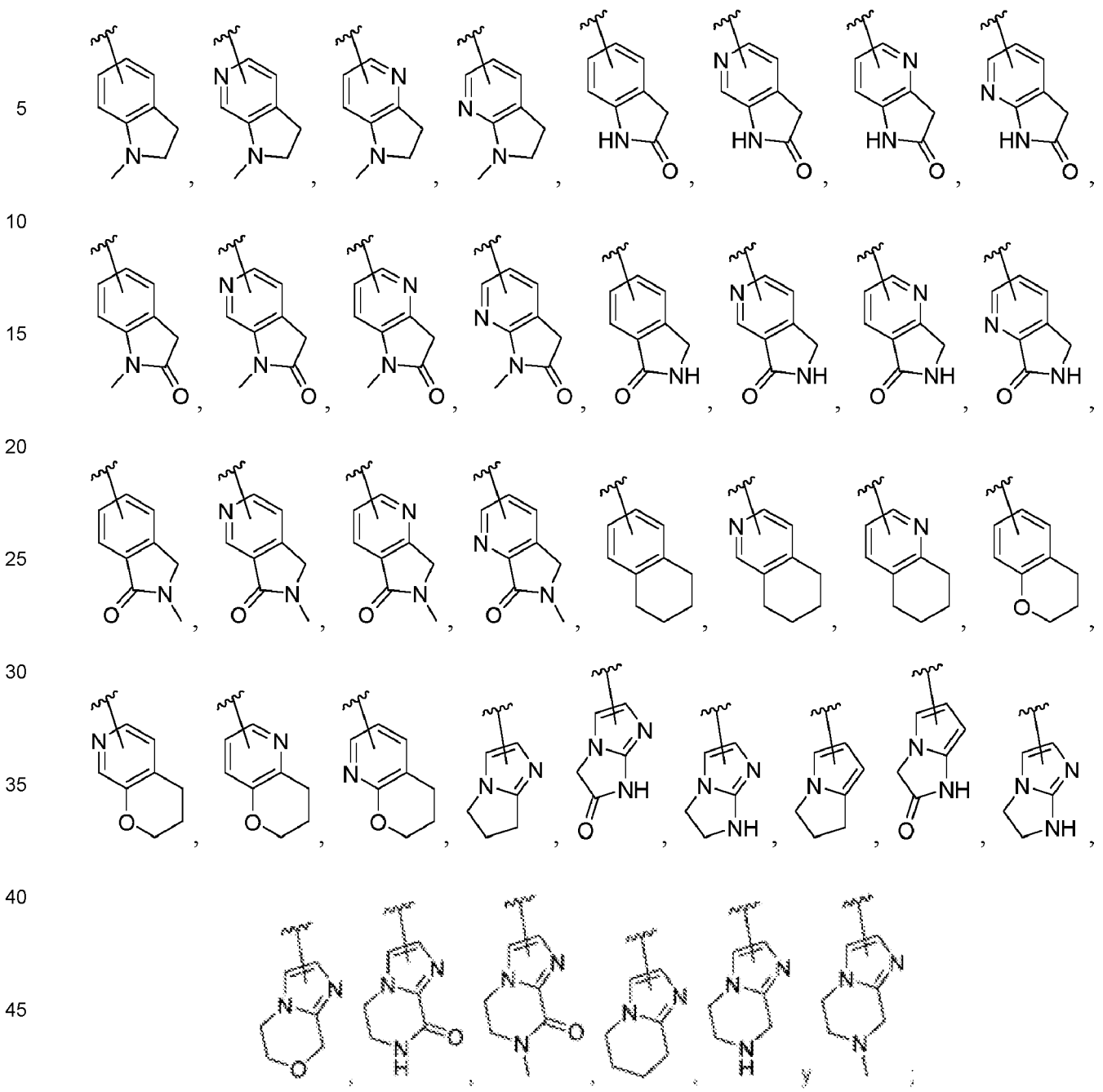


55

60



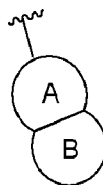
65



en el que cada uno de los grupos mencionados está sustituido o no sustituido, incluido cualquier grupo -NH.

[0083] En algunos ejemplos,

55

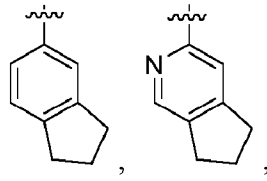


60

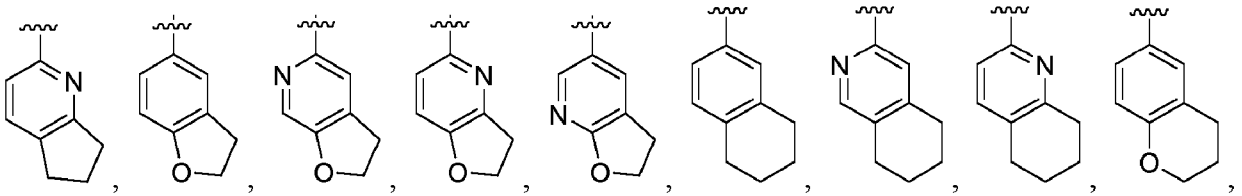
puede seleccionarse de:

65

5

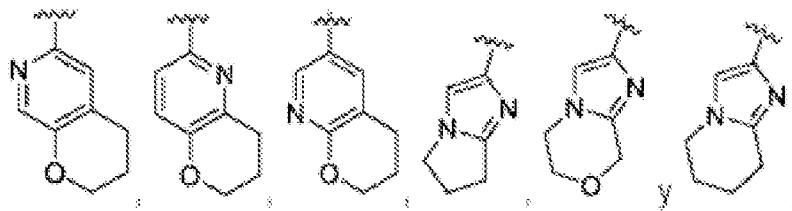


10



15

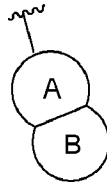
20



25

en el que cada uno de los grupos mencionados está sustituido o no sustituido. En algunos ejemplos,

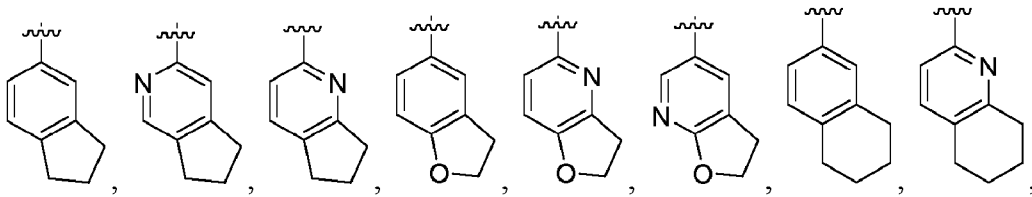
30



35

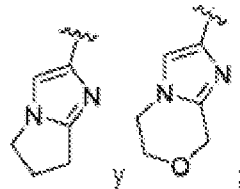
puede seleccionarse de:

40



45

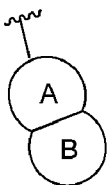
50



55

en el que cada uno de los grupos mencionados está sustituido o no sustituido. En algunos ejemplos,

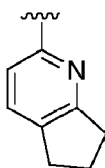
60



65

puede ser

5



sustituido o no sustituido.

10 En algunas realizaciones,

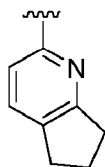
15



puede ser un sustituto o

20

25



[0084] Tanto el anillo A como el anillo B pueden estar sustituidos o no sustituidos. En algunos ejemplos, el anillo A y el anillo B de

30

35



pueden estar independientemente sustituidos o no sustituidos. En algunos ejemplos, el anillo A y el anillo B de

40

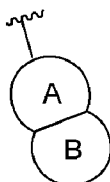
45



pueden ser ambos no sustituidos. En algunos ejemplos, el anillo A y el anillo B de

50

55



pueden estar ambos sustituidos independientemente. En algunos ejemplos, el anillo A de

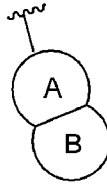
60

65



y el anillo B de

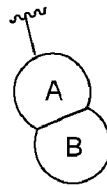
5



10

puede ser no sustituido. En algunos ejemplos, el anillo A de

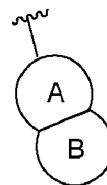
15



20

puede ser no sustituido y el anillo B de

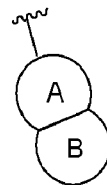
25



30

puede sustituirse. En algunos ejemplos, el anillo A de

35



40

puede ser no sustituido y el anillo B de

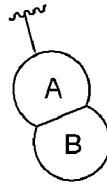
45



50

puede sustituirse con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo y un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (como los descritos en el presente documento). En algunos ejemplos, el anillo A de

55

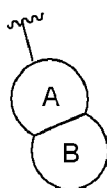


60

puede ser no sustituido y el anillo B de

65

5



10

puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, hidroxilo, amino, un amido N-ligado no sustituido (por ejemplo, -NHC(O)alquilo C₁-C₆), un haloalquilo C₁-C₆ no sustituido (como los descritos en el presente documento) y un alquilo C₁-C₆ no sustituido (como los descritos en el presente documento). En algunos ejemplos, el anillo A de

15



20

puede ser no sustituido y el anillo B de

25



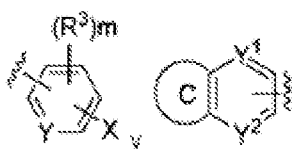
30

puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, hidroxilo, amino, -CF₃, -CHF₂, -CF₂CH₃, un metilo no sustituido, un etilo no sustituido y -NHC(O)CH₃.

35

[0085] En algunos ejemplos, R² puede seleccionarse entre

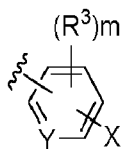
40



45

En algunas realizaciones, R² es

50



55

[0086] En algunas realizaciones, Y es CH; y X es un heterociclilo monocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido; o en las que Y es CH; y X se selecciona del grupo que consiste en una azetidina sustituida o no sustituida, un oxetano sustituido o no sustituido, una diazetidina sustituida o no sustituida, un azaoxetano sustituido o no sustituido, una pirrolidina sustituida o no sustituida, un tetrahydrofurano sustituido o no sustituido, una imidazolina sustituida o no sustituida, una pirazolidina sustituida o no sustituida, una piperidina sustituida o no sustituida, un tetrahydropirano sustituido o no sustituido, una piperazina sustituida o no sustituida, una morfolina sustituida o no sustituida y un dioxano sustituido o no sustituido; o en el que Y es CH; y X es un heterociclilo monocíclico de 4-6 miembros sustituido; o en el que Y es CH; y X se selecciona del grupo que consiste en una azetidina sustituida, un oxetano sustituido, una diazetidina sustituida, un azaoxetano sustituido, una pirrolidina sustituida, un tetrahydrofurano sustituido, una imidazolina sustituida, una pirazolidina sustituida, una piperidina sustituida, un tetrahydropirano sustituido, una piperazina sustituida, una morfolina sustituida y un dioxano sustituido; o en la que Y es CH; y X es un heterociclilo monocíclico de 4-6 miembros sustituido, sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por flúor, un alquilo C₁-C₆ no sustituido, un hidroxialquilo C₁-C₆ no sustituido, una amina(alquilo C₁-C₆) no sustituida y un (alquilo C₁-C₆)acilo no sustituido; o en la que

65

Y es CH; y X se selecciona del grupo que consiste en una azetidina sustituida, un oxetano sustituido, una diazetidina sustituida, un azaoxetano sustituido, una pirrolidina sustituida, un tetrahydrofurano sustituido, una imidazolina sustituida, una pirazolidina sustituida, una piperidina sustituida, un tetrahidropirano sustituido, una piperazina sustituida, una morfolina sustituida y un dioxano sustituido, en los que la azetidina, el oxetano, la diazetidina, el azaoxetano, la pirrolidina, el tetrahydrofurano, la imidazolina, la pirazolidina, la piperidina, el tetrahidropirano, la piperazina, la morfolina y el dioxano está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, un alquilo C₁-C₆ no sustituido, un hidroxialquilo C₁-C₆ no sustituido, una amina(alquilo C₁-C₆) no sustituida y un (alquilo C₁-C₆)acilo no sustituido.

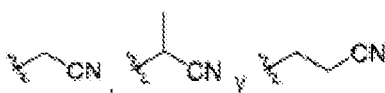
[0087] R³ se selecciona entre halógeno y un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (como los descritos en el presente documento). En algunos ejemplos, R³ puede ser halógeno. En algunos ejemplos, R³ puede ser un alquilo C₁-C₆ sustituido (como los descritos en el presente documento). En algunos ejemplos, R³ puede ser un alquilo C₁-C₆ no sustituido (como los descritos en el presente documento).

[0088] m es 0, 1, 2. En algunas realizaciones, m es 0. En algunas realizaciones, m puede ser 1. En algunos ejemplos, m es 2. En algunos ejemplos, m es 3. Cuando m es 2 ó 3, los grupos R³ pueden ser iguales o diferentes entre sí.

[0089] X se selecciona entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido, una amina(alquilo C₁-C₆) sustituida o no sustituida, una -NH-(CH₂)₁₋₆-amina sustituida o no sustituida, una amina monosustituida, una amina di-sustituida, un amino, un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (como los aquí descritos), un alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido (como metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi, pentoxi (de cadena recta o ramificada) o hexoxi (de cadena recta o ramificada)), un cicloalcoxi C₃-C₆ sustituido o no sustituido (como ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi o ciclohexoxi), un (alquilo C₁-C₆)acilo sustituido o no sustituido, un C-amido sustituido o no sustituido, un N-amido sustituido o no sustituido, un C-carboxi sustituido o no sustituido, un O-carboxi sustituido o no sustituido, un O-carbamilo sustituido o no sustituido y un N-carbamilo sustituido o no sustituido.

[0090] En algunas realizaciones, X puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, X puede ser halógeno. En algunas realizaciones, X puede ser fluoro. En algunas realizaciones, X puede ser cloro. En otras realizaciones, X puede ser hidroxilo. En otras realizaciones, X puede ser ciano. En algunas realizaciones, X puede ser un amino.

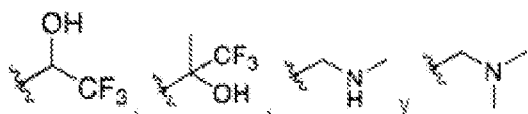
[0091] En algunas realizaciones, X puede ser un alquilo C₁-C₆ no sustituido (como los descritos en el presente documento). En algunas realizaciones, X puede ser un metilo no sustituido, un etilo no sustituido o un isopropilo no sustituido. En algunas realizaciones, X puede ser un alquilo C₁-C₆ sustituido (como los descritos en el presente documento). En algunas realizaciones, X puede ser un haloalquilo C₁-C₆ no sustituido (como un fluoroalquilo C₁-C₆, un cloroalquilo C₁-C₆ o un clorofluoroalquilo C₁-C₆). En algunas realizaciones, X puede seleccionarse entre -CHF₂, -CF₃, -CF₂CH₃ y -CH₂CF₃. En algunas realizaciones, X puede ser un hidroxialquilo C₁-C₆ no sustituido (como un monohidroxialquilo C₁-C₆ o un dihidroxialquilo C₁-C₆). En algunas realizaciones, X puede seleccionarse entre -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH(OH)CH₃ y -C(OH)(CH₃)₂. En algunas realizaciones, X puede ser un cianoalquilo C₁-C₆ no sustituido (como un mono-cianoalquilo C₁-C₆ o un di-cianoalquilo C₁-C₆). En algunos ejemplos, X puede seleccionarse entre



En algunas realizaciones, X puede ser un alcoxialquilo C₁-C₆ no sustituido (como un monoalcoxialquilo C₁-C₆ o un dialcoxialquilo C₁-C₆). En algunas realizaciones, X puede seleccionarse entre



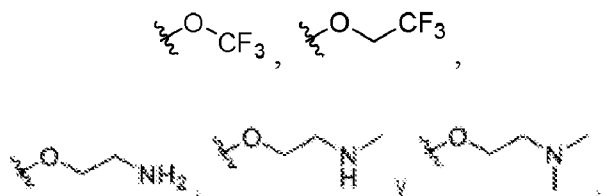
En algunas realizaciones, X puede ser un alquilo C₁-C₆ sustituido seleccionado entre



[0092] En algunas realizaciones, X puede ser un alcoxi C₁-C₆ no sustituido (como los descritos en el presente documento). En algunas realizaciones, X puede ser un metoxi no sustituido, un etoxi no sustituido o un iso-propoxi no sustituido. En algunas realizaciones, X puede ser un alcoxi C₁-C₆ sustituido (como los descritos en el presente documento). En algunas realizaciones, X puede ser un alcoxi C₁-C₆ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de

halógeno, un amino, una amina monosustituída (como las descritas en el presente documento) y una amina di-sustituída (como las descritas en el presente documento). En algunas realizaciones, X puede ser un alcoxi C₁-C₆ sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre halógeno, un amino, una amina monosustituída (como las descritas en el presente documento) y una amina di-sustituída (como las descritas en el presente documento).

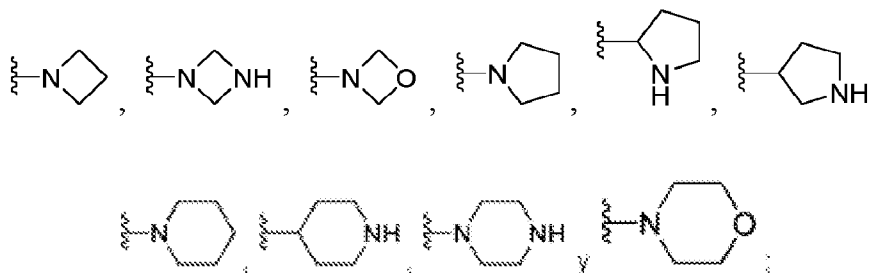
[0093] En algunas realizaciones, X puede seleccionarse entre



[0094] En algunas realizaciones, X puede ser un cicloalcoxi C₃-C₆ sustituido (como los descritos en el presente documento). En algunas realizaciones, X puede ser un cicloalcoxi C₃-C₆ no sustituido (como los descritos en el presente documento).

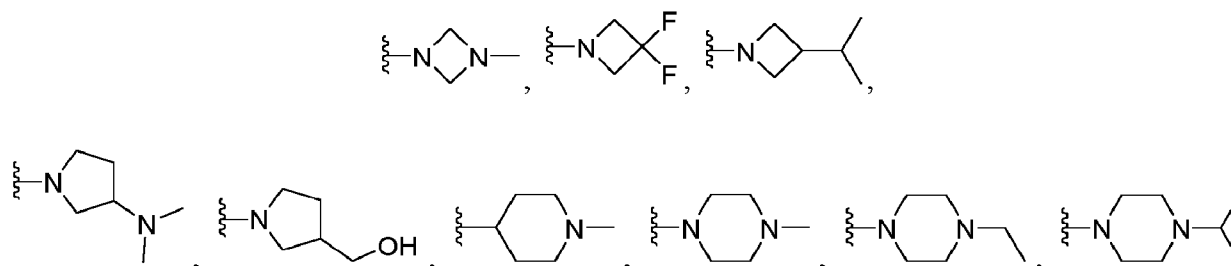
[0095] En algunas realizaciones, X puede ser un (alquilo C₁-C₆)acilo sustituido, tal como un -(CO)-CH₃ sustituido. En algunas realizaciones, X puede ser un (alquilo C₁-C₆)acilo no sustituido, como un -(CO)-CH₃ no sustituido.

[0096] En algunas realizaciones, X es un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros sustituido. En algunas realizaciones, X es un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros no sustituido. En algunas realizaciones, X se selecciona de entre azetidina, oxetano, diazetidina, azaoxetano, pirrolidina, tetrahidrofurano, imidazolina, pirazolidina, piperidina, tetrahidropirano, piperazina, morfolina y dioxano; donde cada uno de los grupos mencionados está sustituido o no sustituido, incluyendo cualquier grupo -NH.. En algunos ejemplos, X puede seleccionarse entre

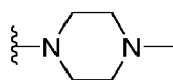


en el que cada uno de los grupos mencionados está sustituido o no sustituido, incluido cualquier grupo -NH.

[0097] En algunas realizaciones, X es un heterociclilo monocíclico de 4-6 miembros (como los descritos en el presente documento) sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (como los descritos en el presente documento), una amina monosustituída (como los descritos en el presente documento), una amina di-sustituída (como los descritos en el presente documento), un amino, una amina(alquilo C₁-C₆) sustituida o no sustituida y un (alquilo C₁-C₆)acilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, X es un heterociclilo monocíclico de 4-6 miembros sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, un metilo no sustituido, un etilo no sustituido, un isopropilo no sustituido, -CH₂OH y -N(CH₃)₂. En algunos ejemplos, X puede seleccionarse entre

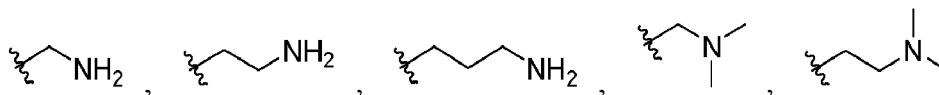


y



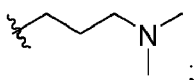
5 **[0098]** En algunos ejemplos, X puede ser una amina (alquilo C₁-C₆) sustituida. En algunas realizaciones, X puede ser una amina no sustituida (alquilo C₁-C₆). En algunos ejemplos, X puede seleccionarse entre

10



y

15

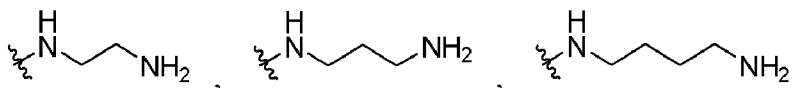


20

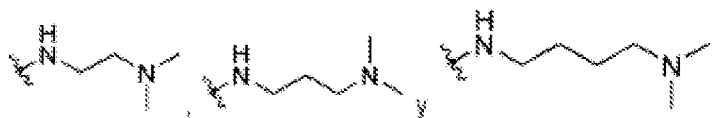
en el que cada uno de los grupos mencionados está sustituido o no sustituido, incluido cualquier grupo -NH.

[0099] En algunos ejemplos, X puede ser una -NH-(CH₂)₁₋₆-amina sustituida. En algunos ejemplos, X puede ser una -NH-(CH₂)₁₋₆-amina no sustituida. En algunos ejemplos, X puede seleccionarse entre

25



30



35

en el que cada uno de los grupos mencionados está sustituido o no sustituido, incluido cualquier grupo -NH.

[0100] En algunos ejemplos, X puede ser una amina monosustituida. En algunas realizaciones, el sustituyente de la amina monosustituida es un alquilo C₁-C₆ no sustituido (como los descritos en el presente documento) o un cicloalquilo C₃-C₆ no sustituido (como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo).

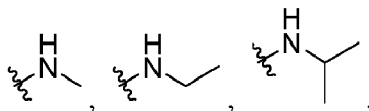
40

[0101] En algunos ejemplos, X puede ser una amina di-sustituida. En algunos ejemplos, los dos sustituyentes de la amina di-sustituida se seleccionan independientemente entre un alquilo C₁-C₆ no sustituido (como los descritos en el presente documento) y un cicloalquilo C₃-C₆ no sustituido (como los descritos en el presente documento).

45

[0102] En algunos ejemplos, X puede seleccionarse entre

50



55



60

[0103] En algunas realizaciones, X puede ser un C-amido sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, X puede ser un N-amido sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, X puede ser un C-carboxi sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, X puede ser un O-carboxi sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, X puede ser un O-carbamilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, X puede ser un N-carbamilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, X puede estar monosustituido con un hidroxialquilo C₁-C₆ no sustituido (como los descritos en el presente documento).

65

[0104] Y¹ es CR^{4A} o N (nitrógeno). En algunos ejemplos, Y¹ puede ser CR^{4A}. En algunos ejemplos, Y¹ puede ser N

(nitrógeno).

[0105] Y^2 es CR^{4B} o N (nitrógeno). En algunos ejemplos, Y^2 puede ser CR^{4B} . En algunos ejemplos, Y^2 puede ser N (nitrógeno).

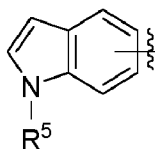
[0106] En algunos ejemplos, Y^1 e Y^2 pueden ser cada uno N (nitrógeno). En algunos ejemplos, Y^1 puede ser CR^{4A} e Y^2 puede ser CR^{4B} . En algunos ejemplos, Y^1 puede ser CR^{4A} e Y^2 puede ser N (nitrógeno). En algunos ejemplos, Y^1 puede ser N (nitrógeno) e Y^2 puede ser CR^{4B} .

[0107] En algunos ejemplos, R^{4A} puede ser hidrógeno. En algunos ejemplos, R^{4A} puede ser halógeno. En algunos ejemplos, R^{4A} puede ser un alquilo C_{1-4} no sustituido (como los descritos en el presente documento).

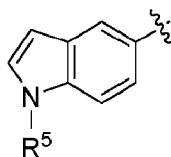
[0108] En algunos ejemplos, R^{4B} puede ser hidrógeno. En algunos ejemplos, R^{4B} puede ser halógeno. En algunos ejemplos, R^{4B} puede ser un alquilo C_{1-4} no sustituido (como los descritos en el presente documento).

[0109] En algunos ejemplos, R^{4A} y R^{4B} pueden ser cada uno hidrógeno. En algunos ejemplos, R^{4A} y R^{4B} pueden ser cada uno un halógeno (donde los halógenos pueden ser iguales o diferentes entre sí). En algunos ejemplos, R^{4A} y R^{4B} pueden ser cada uno un alquilo C_{1-4} no sustituido (como los descritos en el presente documento, y en los que los alquilos C_{1-4} pueden ser iguales o diferentes entre sí). En algunos ejemplos, uno de R^{4A} y R^{4B} puede ser hidrógeno y el otro de R^{4A} y R^{4B} puede ser halógeno. En algunos ejemplos, uno de R^{4A} y R^{4B} puede ser hidrógeno y el otro de R^{4A} y R^{4B} puede ser un alquilo C_{1-4} no sustituido (como los descritos en el presente documento). En algunos ejemplos, uno de R^{4A} y R^{4B} puede ser halógeno y el otro de R^{4A} y R^{4B} puede ser un alquilo C_{1-4} no sustituido (como los descritos en el presente documento).

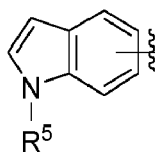
[0110] En algunos ejemplos, R^2 puede ser



Por ejemplo, R^2 puede ser



Cuando R^2 es



en algunos ejemplos, R^5 puede ser un heterociclilo monocíclico de 5-7 miembros sustituido. En otros ejemplos, R^5 puede ser un heterociclo monocíclico de 5-7 miembros no sustituido. Ejemplos de grupos R^5 incluyen un piperidinilo sustituido o no sustituido, un pirrolidinilo sustituido o no sustituido y un azepanilo sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido el grupo R^5 , los posibles sustituyentes incluyen un alquilo C_{1-4} no sustituido, halógeno, hidroxilo y haloalquilo C_{1-4} no sustituido.

[0111] El anillo C se selecciona entre un arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico de 5-10 miembros sustituido o no sustituido, un carbociclilo monocíclico de 5-7 miembros sustituido o no sustituido, un heterociclilo monocíclico de 5-7 miembros sustituido o no sustituido y un heterociclilo bicíclico de 7-10 miembros sustituido o no sustituido.

[0112] En algunos ejemplos, el anillo C puede ser un arilo C_6-C_{10} sustituido. En algunos ejemplos, el anillo C puede ser un arilo C_6-C_{10} no sustituido. En algunos ejemplos, el anillo C puede ser un arilo C_6 sustituido. En algunos ejemplos, el anillo C puede ser un arilo C_6 no sustituido.

[0113] En algunos ejemplos, el anillo C puede ser un heteroarilo de 5-10 miembros sustituido. En algunos ejemplos, el anillo C puede ser un heteroarilo de 5-10 miembros no sustituido. En algunos ejemplos, el anillo C puede ser un heteroarilo

de 5-6 miembros sustituido. En algunos ejemplos, el anillo C puede ser un heteroarilo de 5-6 miembros no sustituido. En algunos ejemplos, el anillo C puede seleccionarse entre furano, tiofeno, pirrol, oxazol, tiazol, imidazol, bencimidazol, indol, pirazol, isoxazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, purina, quinoleína, isoquinolina, quinazolina y quinoxalina; donde cada uno de los grupos mencionados está sustituido o no sustituido, incluyendo cualquier grupo -NH.

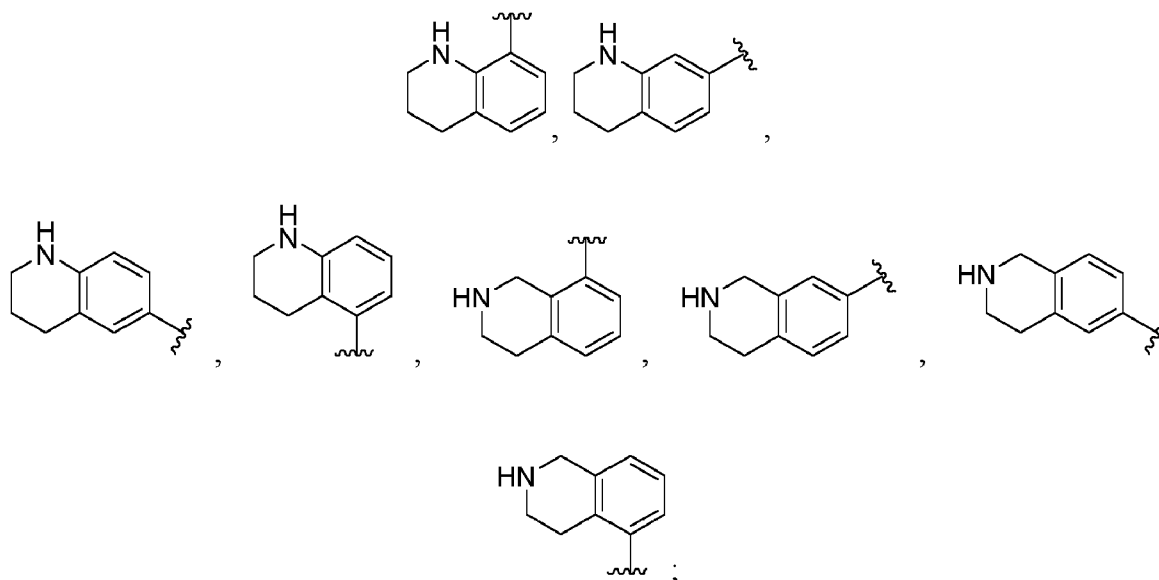
[0114] En algunos ejemplos, el anillo C puede ser un carbociclilo monocíclico de 5 miembros sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, el anillo C puede ser un carbociclilo monocíclico de 6 miembros sustituido o no sustituido. En algunos ejemplos, el anillo C puede ser un carbociclilo monocíclico de 7 miembros sustituido o no sustituido.

[0115] En algunos ejemplos, el Anillo C puede ser un Anillo C puede ser un heterociclilo monocíclico de 5 miembros sustituido o no sustituido. En algunos ejemplos, el anillo C puede ser un heterociclilo monocíclico de 6 miembros sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, el anillo C puede ser un heterociclilo monocíclico de 7 miembros sustituido o no sustituido. En algunos ejemplos, el anillo C puede seleccionarse entre imidazolina, imidazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidona, 4-piperidona, pirazolina, pirazolidina, tetrahidropirano, azepina, oxepina y diazepina; en los que cada uno de los grupos mencionados está sustituido o no sustituido, incluido cualquier grupo -NH.

[0116] En algunos ejemplos, el anillo C puede ser un heterociclo bicíclico de 7 miembros sustituido o no sustituido (por ejemplo, un heterociclo fusionado, puenteado o espirociclo). En algunos ejemplos, el anillo C puede ser un heterociclilo bicíclico de 8 miembros sustituido o no sustituido, como un heterociclilo fusionado, puenteado o espiro. En algunos ejemplos, el anillo C puede ser un heterociclilo bicíclico de 9 miembros sustituido o no sustituido (por ejemplo, un heterociclilo fusionado, puenteado o espirociclilo). En algunos ejemplos, el anillo C puede ser un heterociclilo bicíclico de 10 miembros sustituido o no sustituido, como un heterociclilo fusionado, puenteado o espiro. En algunas realizaciones, el anillo C puede seleccionarse entre pirrolizidina, indolina, 1,2,3,4 tetrahidroquinolina, 2-azaspiro[3.3]heptano, 2-oxaspiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano, 2,6-diazaspiro[3.3]heptano y 2-azaspiro[3.4]octano.3]heptano, 2,6-diazaspiro[3.3]heptano, 2-oxaspiro[3.4]octano y 2-azaspiro[3.4]octano; en los que cada uno de los grupos mencionados está sustituido o no sustituido, incluido cualquier grupo -NH.

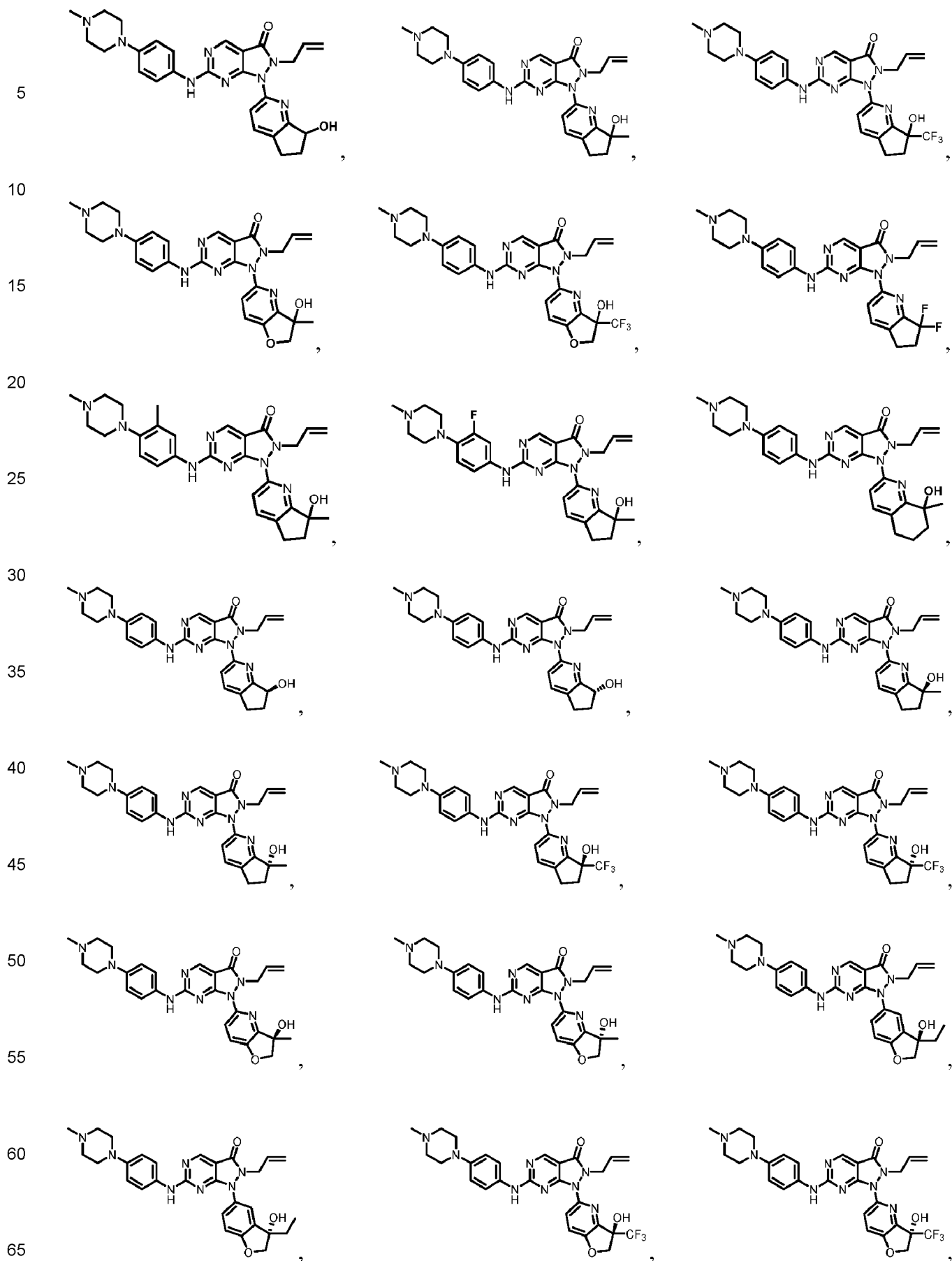
[0117] En algunos ejemplos, el anillo C puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un alquilo C₆-C₁₀ no sustituido (como se describe en el presente documento) y un (alquilo C₆-C₁₀)acilo no sustituido. En algunos ejemplos, el anillo C puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado entre un alquilo C₁-C₆ no sustituido (como se describe en el presente documento) y un (alquilo C₁-C₆)acilo no sustituido.

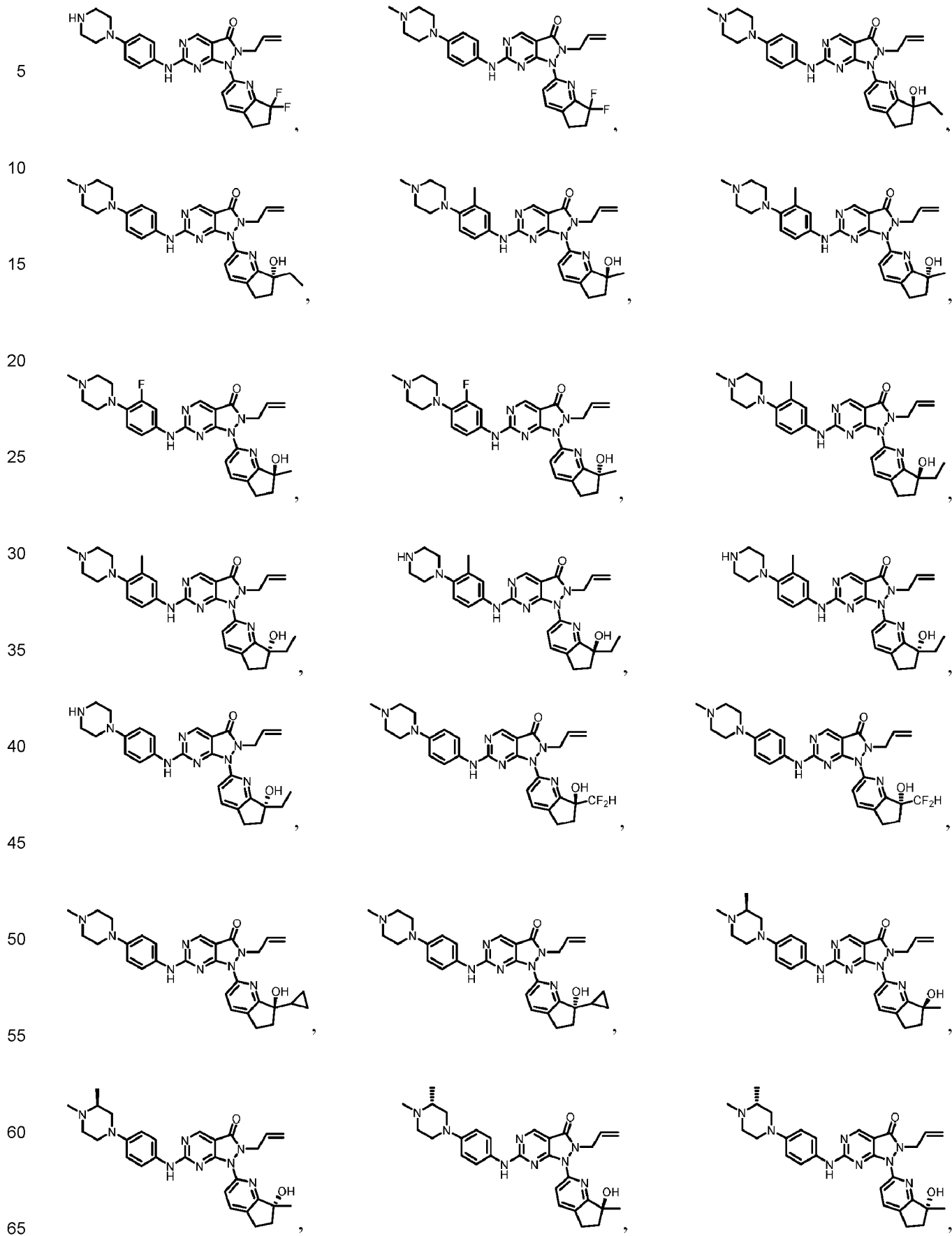
[0118] En algunos ejemplos, R² puede seleccionarse entre:

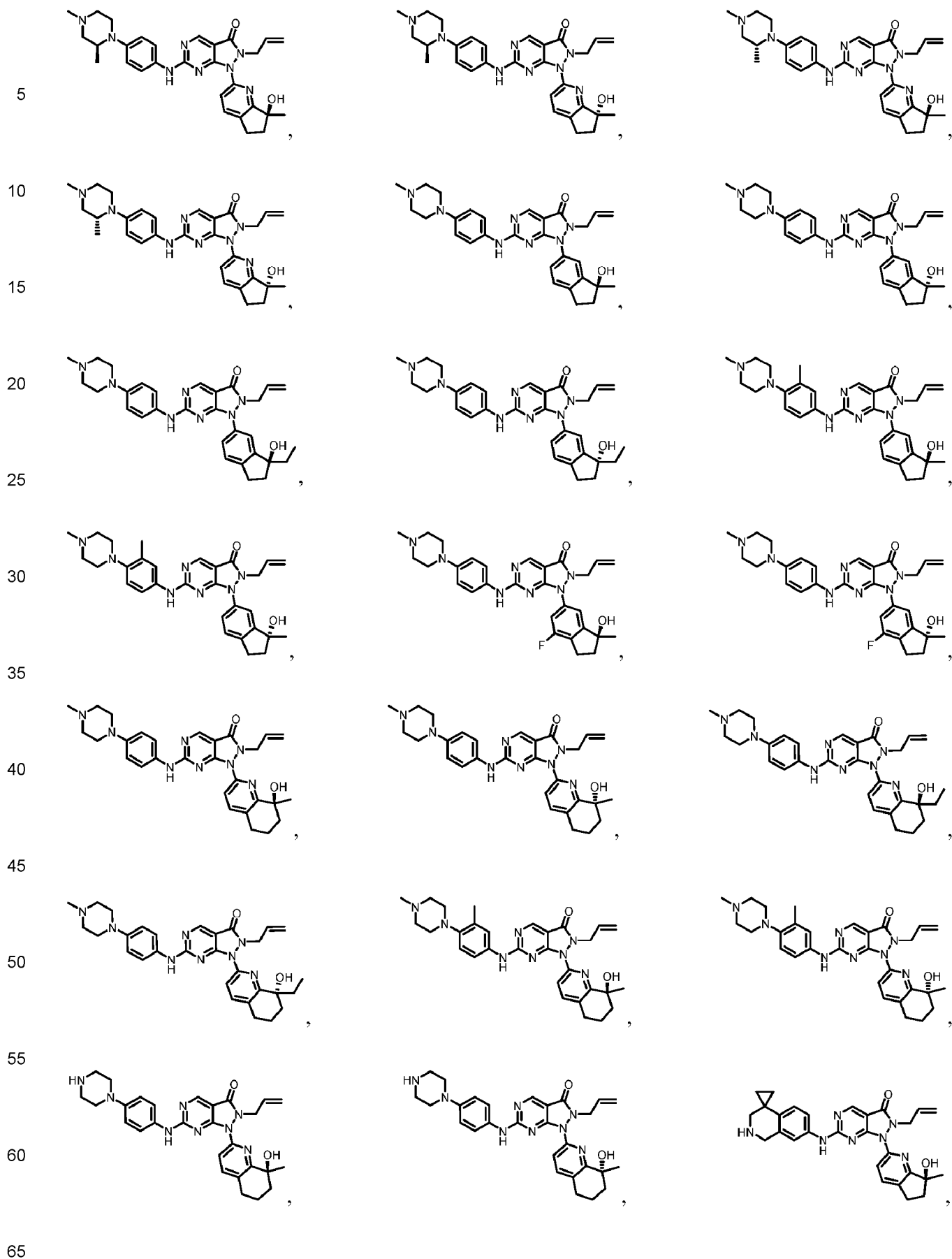


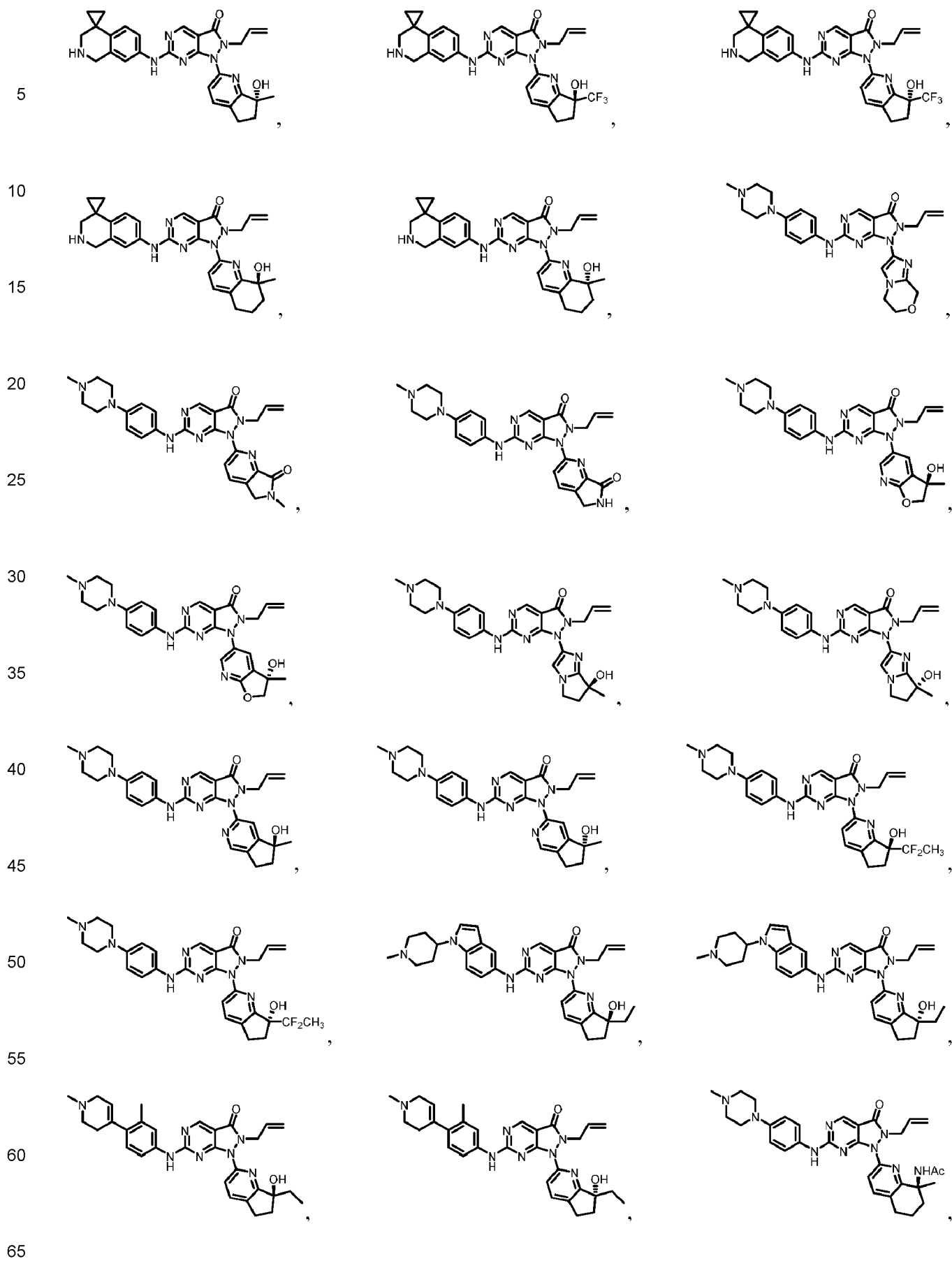
donde cada uno de los grupos mencionados puede estar sustituido o no sustituido.

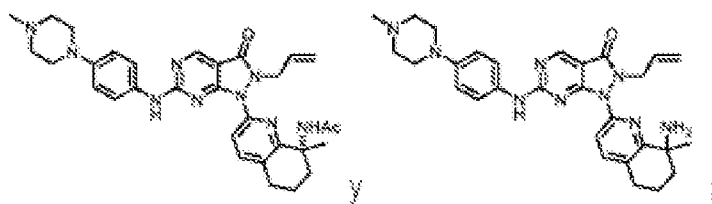
[0119] Ejemplos de un compuesto de Fórmula (I) incluyen:











5

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

Síntesis

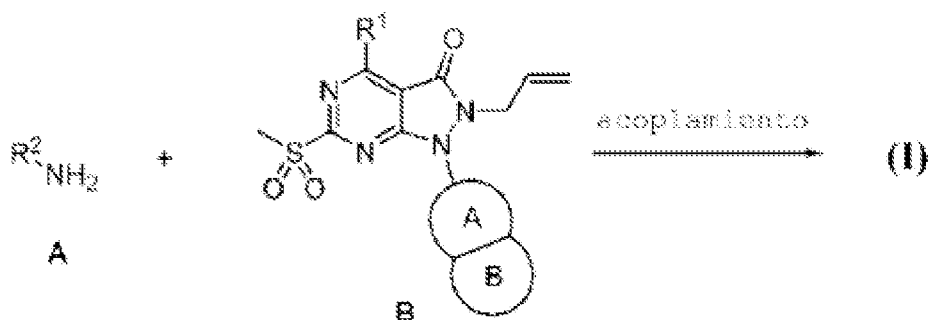
15 **[0120]** Los compuestos de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden fabricarse de diversas maneras por los expertos utilizando técnicas conocidas guiadas por las enseñanzas detalladas proporcionadas en el presente documento. Por ejemplo, en una realización, los compuestos de la Fórmula (I) se preparan de acuerdo con el Esquema General 1 como se muestra en el presente documento.

20 **[0121]** En general, las reacciones de reacción de acoplamiento entre compuestos de las Fórmulas generales A y B para formar compuestos de la Fórmula (I) como se ilustra en el Esquema general 1 pueden llevarse a cabo de manera similar a las reacciones como se describe en el presente documento en los Ejemplos, mediante el ajuste apropiado de los reactivos y las condiciones descritas en los Ejemplos. Cualquier paso de reacción preliminar necesario para formar compuestos de partida de la Fórmula general A y B, u otros precursores, puede ser llevado a cabo por los expertos en la materia. En el Esquema General 1, el Anillo A, el Anillo B, R¹ y R² pueden ser como se describe en el presente documento.

25

Esquema general 1

30



35

40

Composiciones Farmacéuticas

45 **[0122]** Algunas realizaciones descritas en el presente documento se refieren a una composición farmacéutica, que incluye una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y un portador, diluyente, excipiente o combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable.

50 **[0123]** El término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más compuestos y/o sales aquí divulgados con otros componentes químicos, como diluyentes o portadores. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Las composiciones farmacéuticas también pueden obtenerse haciendo reaccionar compuestos con ácidos inorgánicos u orgánicos como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico y el ácido salicílico. Por lo general, las composiciones farmacéuticas se adaptarán a la vía de administración específica prevista.

55

[0124] El término "fisiológicamente aceptable" define un portador, diluyente o excipiente que no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto ni causa daños o lesiones apreciables a un animal al que se destina la administración de la composición.

60

[0125] Tal como se utiliza aquí, un "portador" se refiere a un compuesto que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos. Por ejemplo, sin limitación, el dimetilsulfóxido (DMSO) es un portador comúnmente utilizado que facilita la absorción de muchos compuestos orgánicos en las células o tejidos de un sujeto.

65

[0126] Tal como se utiliza aquí, un "diluyente" se refiere a un ingrediente de una composición farmacéutica que carece de actividad farmacológica apreciable pero que puede ser farmacéuticamente necesario o deseable. Por ejemplo, un

diluyente puede utilizarse para aumentar el volumen de un fármaco potente cuya masa es demasiado pequeña para su fabricación y/o administración. También puede ser un líquido para la disolución de un fármaco que se administrará por inyección, ingestión o inhalación. Una forma común de diluyente en la técnica es una solución acuosa tamponada como, sin limitación, la solución salina tamponada con fosfato que imita el pH y la isotonicidad de la sangre humana.

[0127] Tal como se utiliza aquí, un "excipiente" se refiere a una sustancia esencialmente inerte que se añade a una composición farmacéutica para proporcionar, sin limitación, volumen, consistencia, estabilidad, capacidad de unión, lubricación, capacidad de desintegración, etc., a la composición. Por ejemplo, los estabilizadores como los antioxidantes y los agentes quelantes de metales son excipientes. En una realización, la composición farmacéutica comprende un antioxidante y/o un agente quelante de metales. Un "diluyente" es un tipo de excipiente.

[0128] Las composiciones farmacéuticas aquí descritas pueden administrarse a un paciente humano *per se*, o en composiciones farmacéuticas en las que se mezclan con otros principios activos, como en la terapia combinada, o portadores, diluyentes, excipientes o combinaciones de los mismos. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Las técnicas de formulación y administración de los compuestos aquí descritos son conocidas por los expertos en la materia.

[0129] Las composiciones farmacéuticas aquí divulgadas pueden fabricarse de una manera ya conocida, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, drageado, levigado, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o tableteado. Además, los principios activos están contenidos en una cantidad eficaz para lograr su finalidad prevista. Muchos de los compuestos utilizados en las combinaciones farmacéuticas aquí divulgadas pueden proporcionarse como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles.

[0130] En la técnica existen múltiples técnicas de administración de un compuesto, sal y/o composición, incluyendo, pero sin limitarse a, administración oral, rectal, pulmonar, tópica, en aerosol, inyección, infusión y parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intranasales e intraoculares. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse por vía oral.

[0131] También se puede administrar el compuesto, la sal y/o la composición de forma local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante inyección o implantación del compuesto directamente en la zona afectada, a menudo en una formulación de depósito o de liberación sostenida. Además, se puede administrar el compuesto en un sistema de administración de fármacos dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de tejido. Los liposomas se dirigirán al órgano y serán absorbidos selectivamente por él. Por ejemplo, puede ser deseable la administración intranasal o pulmonar para tratar una enfermedad o afección respiratoria.

[0132] Si se desea, las composiciones pueden presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contengan el principio activo. El envase puede ser, por ejemplo, de metal o de plástico, como un blíster. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones de administración. El envase o dispensador también puede ir acompañado de un aviso asociado al envase en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regule la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, aviso que refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma del medicamento para su administración humana o veterinaria. Dicho aviso, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por la U.S. Food and Drug Administration para los medicamentos sujetos a receta médica, o el prospecto aprobado del producto. Las composiciones que pueden incluir un compuesto y/o una sal descritos en el presente documento formulados en un soporte farmacéutico compatible también pueden prepararse, colocarse en un recipiente apropiado y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada.

Usos y Métodos de Tratamiento

[0133] Otras realizaciones descritas en el presente documento se refieren a una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para mejorar y/o tratar un cáncer descrito en el presente documento.

[0134] Otras realizaciones descritas en el presente documento se refieren a una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para inhibir la replicación de un crecimiento maligno o un tumor, en el que el crecimiento maligno o tumor se debe a un cáncer descrito en el presente documento.

[0135] Otras realizaciones descritas en el presente documento se refieren a una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para inhibir la replicación de un crecimiento maligno o un tumor, en el que el crecimiento maligno o tumor se debe a un cáncer descrito en el presente documento.

5 **[0136]** Otras realizaciones descritas en el presente documento se refieren a una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para inhibir la actividad de WEE1 (por ejemplo, inhibir la actividad de WEE1 en células con mutación de TP53, inhibir la actividad de WEE1 en células de tipo salvaje de TP53, inhibir la actividad en células deficientes en p53 de WEE1 y/o disminuir la sobreexpresión de WEE1 en células).

10 **[0137]** Todavía otras realizaciones descritas en el presente documento se refieren a una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para su uso en la mejora o el tratamiento de un cáncer descrito en el presente documento mediante la inhibición de la actividad de WEE1 (por ejemplo, inhibición de la actividad de WEE1 en células con mutación de TP53, inhibición de la actividad de WEE1 en células de tipo salvaje de TP53, inhibición de la actividad de WEE1 en células deficientes en p53 y/o disminución de la sobreexpresión de WEE1 en células).

20 **[0138]** Algunos ejemplos divulgados en el presente documento se refieren a un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para su uso en la inhibición de la actividad de WEE1.

25 **[0139]** Ejemplos de cánceres adecuados incluyen, pero no se limitan a: cánceres de cerebro, cánceres cervicocerebrales, cánceres de esófago, cánceres de tiroides, cánceres de células pequeñas, cánceres de células no pequeñas, cánceres de mama, cánceres de pulmón (por ejemplo cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas), cánceres de estómago, cánceres de vesícula biliar/conducto biliar, cánceres de hígado, cánceres de páncreas, cánceres de colon, cánceres de recto, cánceres de ovario, coriocarcinomas, cánceres de cuerpo uterino, cánceres uterocervicales, cánceres de pelvis renal/uréter, cánceres de vejiga, cánceres de próstata, cánceres de pene, cánceres testiculares, cánceres fetales, cáncer de Wilms, cánceres de piel, melanoma maligno, neuroblastomas, osteosarcomas, tumores de Ewing, sarcomas de partes blandas, leucemia aguda, leucemias linfáticas crónicas, leucemias mielocíticas crónicas, policitemia vera, linfomas malignos, mieloma múltiple, linfomas de Hodgkin y linfomas no Hodgkin.

35 **[0140]** Como se describe en el presente documento, un cáncer puede volverse resistente a uno o más agentes anticancerígenos. En algunos ejemplos, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede utilizarse para tratar y/o mejorar un cáncer que se ha vuelto resistente a uno o más agentes anticancerígenos (tales como uno o más inhibidores de WEE1). Ejemplos de agentes anticancerígenos a los que un sujeto puede haber desarrollado resistencia incluyen, entre otros, los inhibidores de WEE1 (como AZD1775). En algunas realizaciones, el cáncer que se ha vuelto resistente a uno o más agentes anticancerígenos puede ser un cáncer descrito en el presente documento.

45 **[0141]** Varios inhibidores conocidos de la WEE1 pueden causar uno o más efectos secundarios indeseables en el sujeto tratado. Algunos ejemplos de efectos secundarios indeseables son, entre otros, trombocitopenia, neutropenia, anemia, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal y estreñimiento. En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede disminuir el número y/o la gravedad de uno o más efectos secundarios asociados con un inhibidor de WEE1 conocido. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede dar lugar a una gravedad de un efecto secundario (como uno de los descritos en el presente documento) que es un 25% menor que en comparación con la gravedad del mismo efecto secundario experimentado por un sujeto que recibe un inhibidor de WEE1 conocido (como AZD1775, formalmente conocido como MK1775 (CAS No: 955365-80-7, 2-alil-1-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-1,2-dihidropirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona)). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, da lugar a un número de efectos secundarios que es un 25% menor que en comparación con el número de efectos secundarios experimentados por un sujeto que recibe un inhibidor de WEE1 conocido (por ejemplo, AZD1775). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, da lugar a una gravedad de un efecto secundario (como uno de los descritos en el presente documento) que es menor en el intervalo de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 30% en comparación con la gravedad del mismo efecto secundario experimentado por un sujeto que recibe un inhibidor de WEE1 conocido (como AZD1775). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, da lugar a un número de efectos secundarios que está en el rango de alrededor del 10% a alrededor del 30% menos en comparación con el número de efectos secundarios experimentados por un sujeto que recibe un inhibidor de WEE1 conocido (por ejemplo, AZD1775).

65 **[0142]** El uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que pueden usarse para tratar, mejorar y/o inhibir el crecimiento de un cáncer en el que la inhibición de la actividad de WEE1 es

beneficiosa se proporciona en cualquiera de las realizaciones descritas en los párrafos [0064]-[0112], bajo el encabezamiento titulado "Compuestos."

[0143] Como se usa aquí, un "sujeto" se refiere a un animal que es objeto de tratamiento, observación o experimento. "Animal" incluye vertebrados e invertebrados de sangre fría y caliente, como peces, mariscos, reptiles y, en particular, mamíferos. "Mamífero" incluye, sin limitación, ratones, ratas, conejos, cobayas, perros, gatos, ovejas, cabras, vacas, caballos, primates, como monos, chimpancés y simios, y, en particular, los seres humanos. En algunas realizaciones, el sujeto puede ser humano. En algunas realizaciones, el sujeto puede ser un niño y/o un lactante, por ejemplo, un niño o un lactante con fiebre. En otras realizaciones, el sujeto puede ser un adulto.

[0144] Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "tratar", "tratamiento", "terapéutico" y "terapia" no significan necesariamente la curación total o la abolición de la enfermedad o afección. Cualquier alivio de los signos o síntomas no deseados de la enfermedad o afección, en cualquier medida, puede considerarse tratamiento y/o terapia. Además, el tratamiento puede incluir actos que pueden empeorar la sensación general de bienestar o el aspecto del sujeto.

[0145] Los términos "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad eficaz" se utilizan para indicar una cantidad de un compuesto activo, o agente farmacéutico, que provoca la respuesta biológica o medicinal indicada. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto, sal o composición puede ser la cantidad necesaria para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o afección, o prolongar la supervivencia del sujeto tratado. Esta respuesta puede producirse en un tejido, sistema, animal o ser humano e incluye el alivio de los signos o síntomas de la enfermedad o afección tratada. La determinación de una cantidad eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la materia, en vista de la divulgación proporcionada en el presente documento. La cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos aquí descritos requerida como dosis dependerá de la vía de administración, del tipo de animal, incluido el humano, que se esté tratando y de las características físicas del animal específico considerado. La dosis puede adaptarse para lograr el efecto deseado, pero dependerá de factores como el peso, la dieta, la medicación concomitante y otros factores que reconocerán los expertos en medicina.

[0146] Por ejemplo, una cantidad eficaz de un compuesto, o radiación, es la cantidad que resulta en: (a) la reducción, alivio o desaparición de uno o más síntomas causados por el cáncer, (b) la reducción del tamaño del tumor, (c) la eliminación del tumor, y/o (d) la estabilización a largo plazo de la enfermedad (detención del crecimiento) del tumor. En el tratamiento del cáncer de pulmón (como el cáncer de pulmón de células no pequeñas), una cantidad terapéuticamente eficaz es aquella cantidad que alivia o elimina la tos, la disnea y/o el dolor. Como otro ejemplo, una cantidad eficaz, o una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de WEE1 es la cantidad que resulta en la reducción de la actividad y/o fosforilación de WEE1 (como la fosforilación de CDC2). La reducción de la actividad de WEE1 es conocida por los expertos en la materia y puede determinarse mediante el análisis de la actividad quinasa intrínseca de WEE1 y la fosforilación de sustratos corriente abajo.

[0147] La cantidad del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, requerida para su uso en el tratamiento variará no sólo con el compuesto o sal particular seleccionado, sino también con la vía de administración, la naturaleza y/o síntomas de la enfermedad o afección que se esté tratando y la edad y estado del paciente, y quedará en última instancia a discreción del médico o clínico que lo atiende. En los casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosis pueden calcularse como la base libre. Como comprenderán los expertos en la materia, en determinadas situaciones puede ser necesario administrar los compuestos aquí descritos en cantidades que excedan, o incluso superen con creces, los intervalos de dosis aquí descritos para tratar de forma eficaz y agresiva enfermedades o afecciones particularmente agresivas.

[0148] En general, sin embargo, una dosis adecuada estará a menudo en el rango de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. Por ejemplo, una dosis adecuada puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,10 mg/kg a aproximadamente 7,5 mg/kg de peso corporal al día, como aproximadamente 0,15 mg/kg a aproximadamente 5,0 mg/kg de peso corporal del receptor al día, aproximadamente 0,2 mg/kg a 4,0 mg/kg de peso corporal del receptor al día, o cualquier cantidad intermedia. El compuesto puede administrarse en forma de dosificación unitaria; por ejemplo, conteniendo de 1 a 500 mg, de 10 a 100 mg, de 5 a 50 mg o cualquier cantidad intermedia, de principio activo por forma de dosificación unitaria.

[0149] La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis al día. La propia subdosis puede dividirse, por ejemplo, en varias administraciones discretas poco espaciadas.

[0150] Como será fácilmente evidente para un experto en la materia, la dosis útil *in vivo* que debe administrarse y el modo particular de administración variarán en función de la edad, el peso, la gravedad de la afección, la especie de mamífero tratada, los compuestos particulares empleados y el uso específico para el que se emplean estos compuestos. La determinación de los niveles de dosificación eficaces, es decir, los niveles de dosificación necesarios para lograr el resultado deseado, puede ser realizada por un experto en la materia utilizando métodos rutinarios, por ejemplo, ensayos clínicos en humanos, estudios *in vivo* y estudios *in vitro*. Por ejemplo, las dosis útiles de un compuesto de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden determinarse comparando su actividad *in vitro*, y *in vivo* en

modelos animales. Dicha comparación puede realizarse frente a un fármaco establecido, como el cisplatino y/o la gemcitabina)

5 **[0151]** La cantidad y el intervalo de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles plasmáticos de la fracción activa que sean suficientes para mantener los efectos moduladores, o concentración mínima eficaz (MEC). La MEC variará para cada compuesto, pero puede estimarse a partir de datos *in vivo* y/o *in vitro*. Las dosis necesarias para alcanzar el MEC dependerán de las características individuales y de la vía de administración. Sin embargo, para determinar las concentraciones plasmáticas pueden utilizarse ensayos de HPLC o bioensayos. Los intervalos de dosificación también pueden determinarse utilizando el valor MEC. Las composiciones deben administrarse utilizando un régimen que mantenga los niveles plasmáticos por encima del MEC durante el 10-90% del tiempo, preferiblemente entre el 30-90% y más preferiblemente entre el 50-90%. En los casos de administración local o captación selectiva, la concentración local efectiva del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática.

15 **[0152]** Cabe señalar que el médico tratante sabrá cómo y cuándo terminar, interrumpir o ajustar la administración debido a toxicidad o disfunciones orgánicas. A la inversa, el médico tratante también sabría ajustar el tratamiento a niveles más altos si la respuesta clínica no fuera adecuada (excluyendo la toxicidad). La magnitud de una dosis administrada en el manejo del trastorno de interés variará con la gravedad de la enfermedad o condición a tratar y a la vía de administración. La gravedad de la enfermedad o afección puede, por ejemplo, evaluarse, en parte, mediante métodos estándar de evaluación pronóstica. Además, la dosis y quizás la frecuencia de la dosis también variarán en función de la edad, el peso corporal y la respuesta de cada paciente. En medicina veterinaria puede utilizarse un programa comparable al comentado anteriormente.

25 **[0153]** La eficacia y toxicidad de los compuestos, sales y composiciones aquí descritos puede evaluarse mediante métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicología de un compuesto concreto, o de un subconjunto de compuestos, que compartan ciertos elementos químicos, puede establecerse determinando la toxicidad *in vitro* frente a una línea celular, como una línea celular de mamífero, preferiblemente humana. Los resultados de estos estudios suelen predecir la toxicidad en animales, como los mamíferos, o, más concretamente, en los seres humanos. Alternativamente, la toxicidad de determinados compuestos en un modelo animal, como ratones, ratas, conejos, perros o monos, puede determinarse mediante métodos conocidos. La eficacia de un compuesto concreto puede establecerse utilizando varios métodos reconocidos, como los métodos *in vitro*, los modelos animales o los ensayos clínicos en humanos. Al seleccionar un modelo para determinar la eficacia, el artesano experto puede guiarse por el estado de la técnica para elegir un modelo, dosis, vía de administración y/o régimen adecuados.

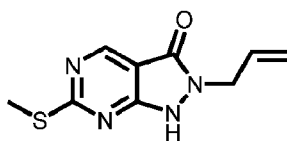
35 EJEMPLOS

[0154] Otras realizaciones se describen con más detalle en los siguientes ejemplos, que no pretenden en modo alguno limitar el alcance de las reivindicaciones.

40 **Intermedio 1**

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

45 **[0155]**

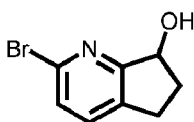


50 **[0156]** El **Intermedio 1** se preparó siguiendo el procedimiento descrito en Matheson et al., ACS Chem. Biol. (2016) 11:2066-2067. MS (LCMS) 223.0 [M+H]⁺.

55 **Intermedio 2**

2-Bromo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ol

60 **[0157]**



65 **[0158]** Etapa 1. Una mezcla de propiolamida (62 g, 898,55 mmol), 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (140,35 g, 898,55

mmol) y Na₂CO₃ (94,3 g, 898,55 mmol) en agua (2,25 L) se agitó a rt durante 18 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener 1-(3-amino-3-oxoprop-1-enil)-2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (40 g, 20%) como sólido blanquecino. MS (LCMS) 226.3 [M+H]⁺.

[0159] Etapa 2. Una solución de 1-(3-amino-3-oxoprop-1-enil)-2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (39 g, 173,33 mmol) en HCl conc. (390 mL) se agitó en un tubo sellado a 110 °C durante 18 h. Se eliminó el disolvente y se añadió solución aq. de NaHCO₃ para ajustar el pH a 8-9 a 0 °C. El sólido resultante se filtró y se lavó con Et₂O (2 x 100 mL) para obtener 6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-2(5*H*)-ona (15 g, 64% de rendimiento) como sólido blanquecino. MS (LCMS) 135.9 [M+H]⁺.

[0160] Etapa 3. Una solución de 6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-2(5*H*)-ona (18 g, 133,33 mmol) en PBr₃ (180 mL) se calentó a 180 °C durante 18 h. La reacción se dejó enfriar hasta rt y se vertió en agua helada. El pH se ajustó a 8-9 con NaHCO₃ saturado. La solución resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener la 2-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina (7 g, 26%) como sólido blanquecino. MS (LCMS) 197.8 [M+H]⁺.

[0161] Etapa 4. A una solución agitada de 2-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina (4 g, 20,41 mmol) en DCM (120 mL) se añadió *m*-CPBA(10,5 g, 61,22 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h, se extinguió con NaHCO₃ sat. y se extrajo con MeOH/DCM al 5% (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener 1-óxido de 2-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina (3,3 g, 76% de rendimiento) como sólido blanquecino. MS (LCMS) 213.8 [M+H]⁺.

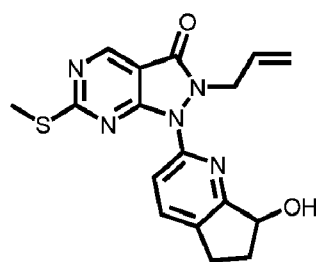
[0162] Etapa 5. Una solución de 2-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-1-óxido (3,2 g, 15,09 mmol) en Ac₂O (30 mL) se calentó a 100 °C durante 16 h. El Ac₂O se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 7% EtOAc/éter de pet.) para obtener acetato de 2-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo (2 g, 52%) en forma de aceite. MS (LCMS) 255.9 [M+H]⁺.

[0163] Etapa 6. A una solución agitada de acetato de 2-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo (2 g, 7,84 mmol) en THF/H₂O (20 mL, 1:1) se añadió LiOH·H₂O (0,755 g, 31,49 mmol) a rt. La reacción se agitó durante 3 h y después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 40% EtOAc/éter de pet.) para obtener el **Intermedio 2** (1,2 g, 71%) como sólido marrón. MS (LCMS) 214.1 [M+H]⁺.

Intermedio 3

2-Alil-1-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-2-il)-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3(2*H*)-ona

[0164]

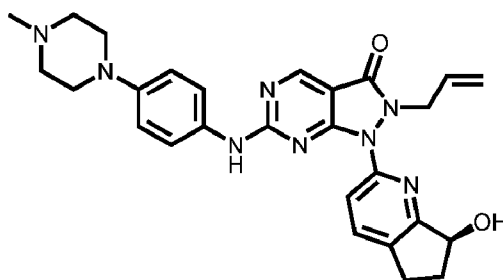


[0165] A una solución del **Intermedio 1** (450 mg, 2,02 mmol), el **Intermedio 2** (558 mg, 2,62 mmol), CuI (384 mg, 2,02 mmol) y K₂CO₃ (390 mg, 2,83 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL), se añadió *N,N'*-dimetiletilendiamina (0,43 mL, 4,02 mmol). La suspensión se calentó a 95 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta rt, se diluyó con NH₄OH aq.(30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 40% EtOAc/éter de pet.) para obtener el **Intermedio 3** (280 mg, 38%) como un aceite amarillo pálido. MS (ESI) 356.4 [M+H]⁺.

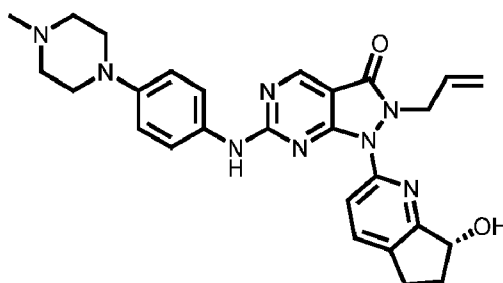
Ejemplo 1A

(*S*)-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

[0166]

**Ejemplo 1B**

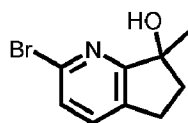
(*R*)-2-Alil-1-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona

[0167]

[0168] A una solución del **Intermedio 3** (280 mg, 0,79 mmol) en tolueno (20 mL), se añadió *m*-CPBA (201 mg, 1,17 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Se añadieron DIPEA (0,69 mL, 3,94 mmol) y 4-(4-metil piperzina-1-il)anilina (178 mg, 0,93 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 18 h. Se añadió NaHCO₃ saturado (25 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua) para obtener 2-alil-1-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-2-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3(2*H*)-ona racémica (87 mg, rendimiento del 30%) como sólido amarillo. Los enantiómeros se separaron por cromatografía SFC (Chiralpak AD-H, 40% (0,5% DEA en etanol)) para obtener el Pico 1 (**Ejemplo 1A**, 19 mg) y el Pico 2 (**Ejemplo 1B**, 25 mg). **Ejemplo 1A**: un sólido amarillo; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.08 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 6.90 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.73-5.62 (m, 1H), 5.57-5.39 (m, 1H), 5.04-4.86 (m, 3H), 4.68-4.52 (m, 2H), 3.13-3.06 (m, 4H), 3.05-2.94 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 1.92-1.83 (m, 1H); MS (LCMS) 499.3 [M+H]⁺. **Ejemplo 1B**: un sólido amarillo; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.05 (brs, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 6.90 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.73-5.62 (m, 1H), 5.57-5.39 (m, 1H), 5.04-4.86 (m, 3H), 4.68-4.52 (m, 2H), 3.13-3.06 (m, 4H), 3.05-2.94 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 1.91-1.83 (m, 1H); MS (LCMS) 499.3 [M+H]⁺. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el **Ejemplo 1A** y el **Ejemplo 1B**.

Intermedio 4

2-Bromo-7-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ol

[0169]

[0170] Etapa 1. A una solución agitada de 2-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ol racémico (1,4 g, 6,60 mmol) en DCM (15 mL) se añadió periodinano de Dess-Martin (3,0 g, 7,26 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 16 h, se extinguió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 40% EtOAc/éter de pet.) para obtener 2-bromo-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7(6*H*)-ona (780 mg, 60%) como sólido blanquecino. MS (LCMS) 212.0

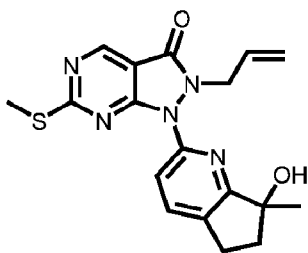
[M+H]⁺.

[0171] Etapa 2. A una solución agitada de 2-bromo-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7(6*H*)-ona (400 mg, 1,90 mmol) en THF (10 mL) se añadió yoduro de metilmagnesio (2M THF, 7,5 mL) a 0 °C. La reacción se agitó de 0°C a rt durante 16 h, se extinguió con NH₄Cl saturado acuoso y se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 30% EtOAc/éter de pet.) para obtener el **Intermedio 4** (200 mg, 46%) como un sólido blanquecino. MS (LCMS) 227.9 [M+H]⁺.

Intermedio 5

2-*alil*-1-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-2-il)-6-(metilitio)-1,2-dihidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona

[0172]

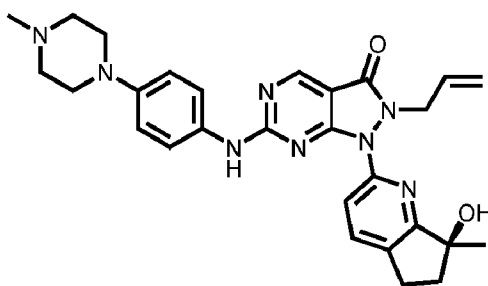


[0173] El **Intermedio 5** se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 3** utilizando el **Intermedio 1** y el **Intermedio 4**. MS (LCMS) 370.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 2A

(*S*)-2-*Alil*-1-(7-hidroxi-7-metil-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

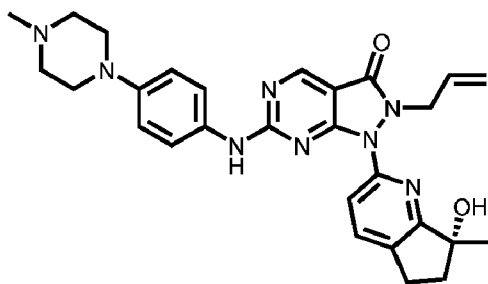
[0174]



Ejemplo 2B

(*R*)-2-*Alil*-1-(7-hidroxi-7-metil-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

[0175]



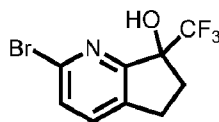
[0176] A una solución agitada del **Intermedio 5** (330 mg, 0,89 mmol) en THF/H₂O (20 mL, 1: 1) se añadió Oxona (673

mg, 2,68 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 1 h, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener una mezcla de sulfóxido y sulfona (330 mg, 0,822 mmol) en forma de semisólido. A la mezcla de sulfóxido y sulfona (330 mg, 0,82 mmol) en tolueno (10 mL), se añadió DIPEA (0,43 mL, 2,46 mmol) seguida de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (188 mg, 0,99 mmol) y la reacción se agitó a rt durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (alúmina neutra, 5% metanol/DCM) 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 (260 mg) como sólido blanquecino. Los enantiómeros se separaron por cromatografía SFC (Chiralpak AD-H, 15 % (15 mM de amoníaco en metanol)) para obtener el Pico 1 (**Ejemplo 2A**, 105 mg) y el Pico 2 (**Ejemplo 2B**, 96 mg). **Ejemplo 2A**: un sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.16 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 6.91 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.99 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.79-4.55 (m, 2H), 3.12-3.07 (m, 4H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H); MS (LCMS) 513.4 [M+H]⁺. **Ejemplo 2B**: as un sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.16 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.97-7.89 (m, 1H), 7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 6.91 (d, *J*=9.6 Hz, 2H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.17 (br s, 1H), 4.98 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.85 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 4.79-4.55 (m, 2H), 3.12-3.07 (m, 4H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H); MS (LCMS) 513.5 [M+H]⁺. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el **Ejemplo 2A** y el **Ejemplo 2B**.

20 Intermedio 6

2-Bromo-7-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[*b*]piridin-7-ol

[0177]



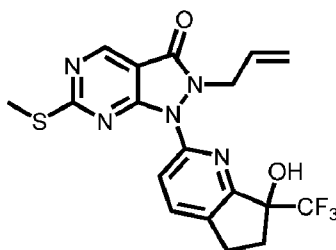
30

[0178] A una disolución agitada de 2-bromo-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[*b*]piridin-7-ona (1,5 g, 7,08 mmol) en THF (20 mL) se añadió TMSCF₃ (3,2 ml, 21,23 mmol) seguido de TBAF (1M en THF) (0,7 ml, 0,71 mmol) a 0 °C. Se añadió TBAF (1M en THF) (0,7 ml, 0,71 mmol). La reacción se agitó de 0 °C a rt durante 12 h, se extinguió con HCl 6N y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, 30% EtOAc/éter de pet.) para obtener el **Intermedio 6** (825 mg, 41%) como sólido marrón. MS (LCMS) 281.9 [M+H]⁺.

40 Intermedio 7

2-alil-1-(7-hidroxi-7-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[*b*]piridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona

[0179]



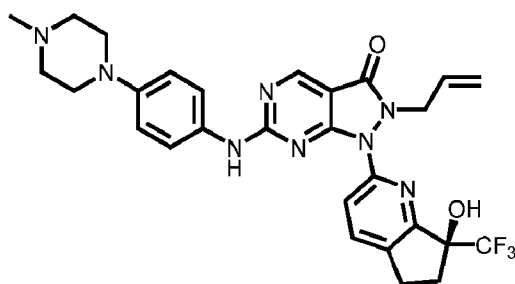
55

[0180] El **Intermedio 7** se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 3** utilizando el **Intermedio 1** y el **Intermedio 6**. MS (LCMS) 424.3 [M+H]⁺.

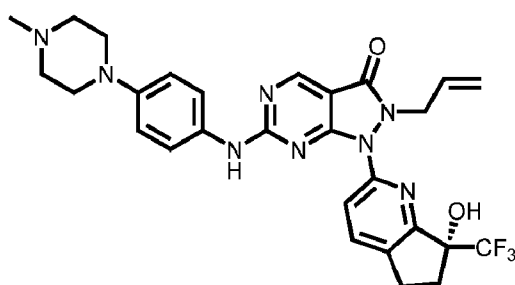
60 Ejemplo 3A

(*S*)-2-alil-1-(7-hidroxi-7-(trifluorometil)-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

[0181]

**Ejemplo 3B**

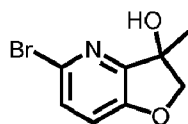
(*R*)-2-allyl-1-(7-hidroxi-7-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona

[0182]

[0183] Los **Ejemplos 3A** y **3B** se prepararon siguiendo un procedimiento descrito para los **Ejemplos 2A** y **2B** usando el **Intermedio 7** para dar 2-allyl-1-(7-hidroxi-7-(trifluorometil)-6-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 racémica (330 mg). Los enantiómeros se separaron por cromatografía SFC (Chiralpak AD-H, 40 % (15 mM de amoníaco en metanol)) para obtener el Pico 1 (**Ejemplo 3A**, 126 mg) y el Pico 2 (**Ejemplo 3B**, 150 mg). **Ejemplo 3A**: un sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.92 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 6.94 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.68-5.60 (m, 1H), 4.96 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.79 (d, *J*=16.4 Hz, 2H), 4.61-4.53 (m, 1H), 3.14-3.02 (m, 5H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.61-2.60 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 4H), 2.22 (br s, 4H); MS (LCMS) 567.5 [M+H]⁺. **Ejemplo 3B**: un sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.92 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 6.94 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.70-5.60 (m, 1H), 4.96 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.79 (d, *J*=16.4 Hz, 2H), 4.61-4.53 (m, 1H), 3.16-3.02 (m, 5H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 4H), 2.25 (br s, 4H); MS (LCMS) 567.6 [M+H]⁺. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el **Ejemplo 3A** y el **Ejemplo 3B**.

Intermedio 8

5-Bromo-3-metil-2,3-dihidrofuro[3,2-*b*]piridin-3-ol

[0184]

[0185] Etapa 1. La 2,3-Dihidrofuro[3,2-*b*]piridin-5-amina se preparó según la publicación WO n° 2008/069311. MS (LCMS) 137.1 [M+H]⁺.

[0186] Etapa 2. A una solución agitada de 2,3-dihidrofuro[3,2-*b*]piridin-5-amina (9,0 g, 66,17 mmol) en CH₂Br₂ (200 mL) se añadió CuBr₂ (7,303 g, 33,08 mmol) y a continuación se añadió nitrito de isoamilo (8,515 g, 72,78 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a rt durante 2 h, se extinguió con NaHCO₃ aq. saturado (50 mL) y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/éter de pet.) para obtener 5-bromo-2,3-dihidrofuro[3,2-*b*]piridina (6,0 g, 45%) como sólido marrón. MS (ESI) 200.2 [M+H]⁺.

[0187] Etapa 3. A una solución agitada de 5-bromo-2,3-dihidrofuro[3,2-*b*]piridina (6,0 g, 30,15 mmol) en DCM (100 mL) se añadió *m*-CPBA (6,27 g, 36,18 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con *n*-pentano y se secó para obtener 4-óxido de 5-bromo-2,3-dihidrofuro[3,2-*b*]piridina crudo (9,5 g) como sólido blanquecino. MS (ESI) 216.2 [M+H]⁺. Se añadió anhídrido acético (100 mL) al 4-óxido de 5-bromo-2,3-dihidrofuro[3,2-*b*]piridina (9,5 g, 44,18 mmol) y se calentó a 90 °C durante 1 h. La reacción se enfrió hasta rt, se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con NaHCO₃ aq. saturado (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/éter de pet.) para obtener acetato de 5-bromo-2,3-dihidrofuro[3,2-*b*]piridin-3-ilo (5,0 g, 65%) como sólido marrón. MS (ESI) 258.2 [M+H]⁺.

[0188] Etapa 4. A una solución agitada de acetato de 5-bromo-2,3-dihidrofuro[3,2-*b*]piridin-3-ilo (5,0 g, 19,45 mmol) en THF/H₂O (1:1, 30 mL) se añadió LiOH·H₂O (2,45 g, 58,35 mmol) y se agitó a rt durante 2 h. La mezcla se extrajo con EtOAc 3 x 100 mL y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 5-bromo-2,3-dihidrofuro[3,2-*b*]piridin-3-ol (2,5 g, 59%) como sólido blanquecino. MS (ESI) 216.1 [M+H]⁺.

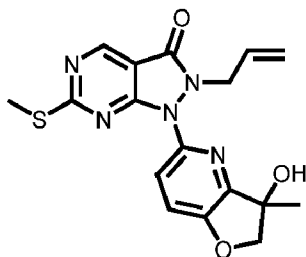
[0189] Etapa 5. A una solución agitada de 5-bromo-2,3-dihidrofuro[3,2-*b*]piridin-3-ol (2,6 g, 12,09 mmol) en acetona (30 mL), se añadió reactivo Jones recién preparado (25 mL, CrO₃ (3 eq.) y H₂SO₄ aq. (3 eq.) a 0 °C, y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La reacción se diluyó con EtOAc (60 mL), se lavó con agua helada (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 5-bromofuro[3,2-*b*]piridin-3(2*H*)-ona (1,2 g, 46% de rendimiento) como sólido marrón. MS (ESI) 214.4 [M+H]⁺.

[0190] Etapa 6. A una solución a 0 °C de 5-bromofuro[3,2-*b*]piridin-3(2*H*)-ona (1,1 g, 5,16 mmol) en Et₂O (15 mL) se añadió yoduro de metilo y magnesio (8,6 mL, 3,0 M en Et₂O, 25,80 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, se extinguió con NH₄Cl aq. (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, 30 % EtOAc/éter de pet.) para obtener el **Intermedio 8** (510 mg, 43% de rendimiento) como sólido marrón. MS (ESI) 230.3 [M+H]⁺.

Intermedio 9

2-Alil-1-(3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidrofuro[3,2-*b*]piridin-5-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona

[0191]

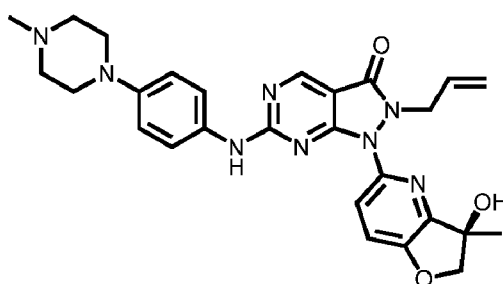


[0192] El **Intermedio 9** se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 3** utilizando el **Intermedio 1** y el **Intermedio 8**; MS (ESI) 372.6 [M+H]⁺.

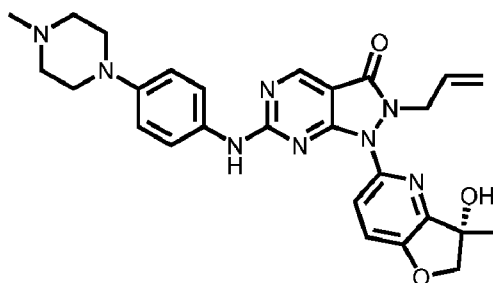
Ejemplo 4A

(*S*)-2-Alil-1-(3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidrofuro[3,2-*b*]piridin-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona

[0193]

**Ejemplo 4B**

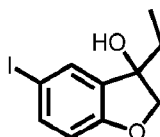
(*R*)-2-Alil-1-(3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidrofuro[3,2-*b*]piridin-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona

[0194]

[0195] Los Ejemplos 4A y 4B se prepararon siguiendo un procedimiento descrito para los Ejemplos 2A y 2B usando el Intermedio 9 para dar 2-allyl-1-(3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidrofuro[3,2-*b*]piridin-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona racémica (350 mg). Los enantiómeros se separaron por cromatografía SFC (Chiralpak AD-H, 40% (0,5% DEA en etanol)) para obtener el Pico 1 (**Ejemplo 4A**, 120 mg) y el Pico 2 (**Ejemplo 4B**, 120 mg). **Ejemplo 4A**: un sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.10 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.70-7.53 (m, 4H), 6.85 (d, $J=16.8$ Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.01 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.50-4.43 (m, 4H), 3.07 (t, $J=4.4$ Hz, 4H), 2.44 (t, $J=4.4$ Hz, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.55 (s, 3H); MS (ESI) 515.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Ejemplo 4B**: as un sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.10 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.70-7.53 (m, 4H), 6.85 (d, $J=16.8$ Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.01 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.50-4.43 (m, 4H), 3.07 (t, $J=4.4$ Hz, 4H), 2.44 (t, $J=4.4$ Hz, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.55 (s, 3H); MS (ESI) 515.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el **Ejemplo 4A** y el **Ejemplo 4B**.

Intermedio 10

3-etil-5-iodo-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol

[0196]

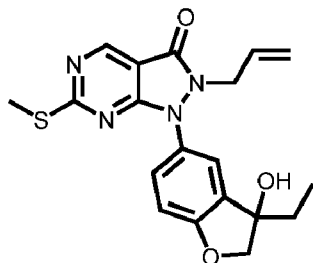
[0197] Etapa 1. La 5-yodobenzofurano-3(2*H*)-ona se preparó según la Publicación WO N.º 2008/068974. MS (ESI) m/z 260.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0198] Etapa 2. A una solución agitada a 0 °C de 5-yodobenzofurano-3(2*H*)-ona (2 g, 7,69 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió gota a gota EtMgBr 3,0 M (12,82 mL, 38,46 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta rt y se agitó durante 16 h. Tras completarse por TLC, la reacción se extinguió con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO_2 , 20% EtOAc/éter de pet.) para obtener el **Intermedio 10** (1,5 g, 67%) como sólido amarillo. MS (ESI) 272.9 $[\text{M}+\text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$.

Intermedio 11

2-Alil-1-(3-etil-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0199]

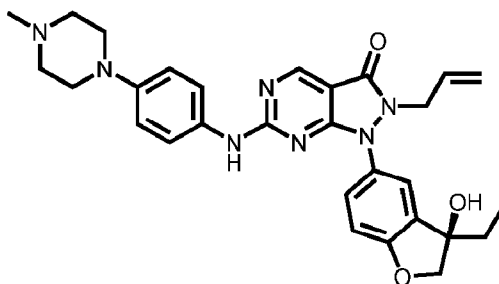


[0200] El **Intermedio 11** se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 3** utilizando el **Intermedio 1** y el **Intermedio 10**. MS (ESI) 385.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 5A

(R)-2-alil-1-(3-etil-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

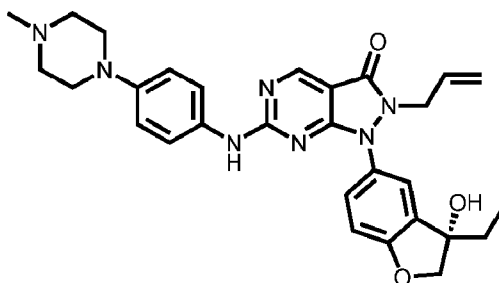
[0201]



Ejemplo 5B

(S)-2-alil-1-(3-etil-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0202]



[0203] Los **Ejemplos 5A** y **5B** se prepararon siguiendo un procedimiento descrito para los **Ejemplos 2A** y **2B** usando el **Intermedio 11** para dar 2-alil-1-(3-etil-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzofurano-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racémica (380 mg). Los enantiómeros se separaron por cromatografía SFC (Chiralpak AD-H, 45 % (0,5 % DEA en etanol)) para obtener el Pico 1 (**Ejemplo 5A**, 123 mg) y el Pico 2 (**Ejemplo 5B**, 141 mg). **Ejemplo 5A**: un sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.95 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=2 Hz, 2H), 7.30-7.28 (m, 2H), 6.97 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.70-5.64 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.08 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.93 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.46 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.32 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.05-3.03 (m, 4H), 2.44-2.42 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.91-1.82 (m, 2H), 0.84 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); MS (ESI) 528.2 [M+H]⁺. **Ejemplo 5B**: un sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.95 (brs, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=2 Hz, 2H), 7.30-7.28 (m, 2H), 6.97 (d, *J*=8.8 Hz, 1H),

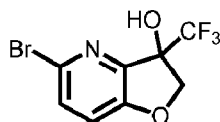
6.82 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.70-5.64 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.08 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.05-3.03 (m, 4H), 2.44-2.42 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.91-1.82 (m, 2H), 0.84 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) 528.2 [M+H]⁺. La esteoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el **Ejemplo 5A** y el **Ejemplo 5B**.

5

Intermedio 12

5-bromo-3-(trifluorometil)-2,3-dihidrofuro[3,2-b]piridin-3-ol

10 [0204]



15

[0205] Se molió finamente una mezcla 1/1 en peso de KOH/Celita. La mezcla KOH/Celite (720 mg) se envasó en un gotero de vidrio. La 5-bromofuro[3,2-b]piridin-3(2H)-ona (500 mg, 2,35 mmol) y el Me₃SiCF₃ (666 mg, 4,69 mmol) se disolvieron en DMF (2,0 mL). La solución se añadió al gotero de vidrio utilizando la jeringa. El producto se eluyó con 4,0 mL de DMF. La reacción se repitió en una escala de 4 x 500 mg. Las mezclas de reacción combinadas se extinguieron con NH₄Cl saturado (50 mL). La capa acuosa se extrajo con Et₂O (2 x 75 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, 20 % EtOAc/éter de pet.) para obtener el **Intermedio 12** (530 mg, 16%) como sólido blanquecino. MS (ESI) 284.2 [M+H]⁺.

20

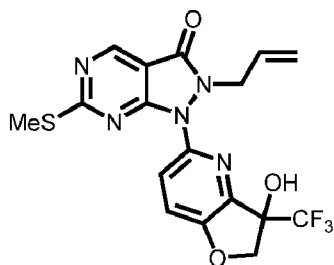
25

Intermedio 13

2-alil-1-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)-2,3-dihidrofuro[3,2-b]piridin-5-il)-6-(metiltilio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

30

[0206]



35

40

45

[0207] El **Intermedio 13** se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 3** utilizando el **Intermedio 1** y el **Intermedio 12**. MS (ESI) 426.4 [M+H]⁺.

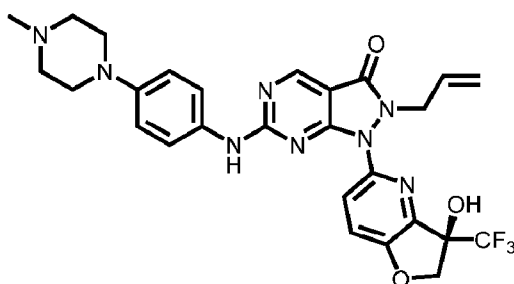
Ejemplo 6A

(R)-2-alil-1-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)-2,3-dihidrofuro[3,2-b]piridin-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

50

[0208]

55



60

65

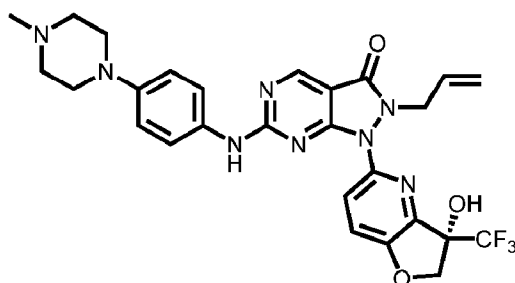
Ejemplo 6B

(S)-2-alil-1-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)-2,3-dihidrofuro[3,2-b]piridin-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

5 [0209]

10

15



20 [0210] Los Ejemplos 6A y 6B se prepararon siguiendo un procedimiento descrito para los Ejemplos 2A y 2B usando el Intermedio 13 para dar 2-alil-1-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)-2,3-dihidrofuro[3,2-b]piridin-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (170 mg). Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía SFC (Chiral Pak IG, 40,0%, (0,5% DEA en MeOH)) para obtener el Pico 1 (Ejemplo 6A, 35 mg) y el Pico 2 (Ejemplo 6B, 40 mg). Ejemplo 6A: un sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.2 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 2H), 6.91 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 5.67-5.62 (m, 1H), 5.00-4.93 (m, 2H), 4.83 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.63 (d, *J*=12 Hz, 1H), 4.59 (d, *J*=12 Hz, 2H), 4.48-4.42 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 4H), 2.47-2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); MS (ESI) 569.2 [M+H]⁺. Ejemplo 6B: un sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.2 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 2H), 6.91 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 5.67-5.62 (m, 1H), 5.00-4.93 (m, 2H), 4.83 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.63 (d, *J*=12 Hz, 1H), 4.59 (d, *J*=12 Hz, 2H), 4.48-4.42 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 4H), 2.47-2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); MS (ESI) 569.2 [M+H]⁺. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el Ejemplo 6A y el Ejemplo 6B.

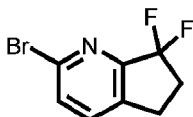
30

Intermedio 14

2-Bromo-7,7-difluoro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[*b*]piridina

35 [0211]

40



45 [0212] A una solución rt agitada de 2-bromo-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[*b*]piridin-7-ona (2,0 g, 9,43 mmol) en DCM (50 mL) se añadió DAST (3,7 mL, 28,30 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 4 días. La reacción se extinguió con NaHCO₃ aq. (25 mL) a 0 °C y se extrajo con DCM (3 x 30 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 3% EtOAc/éter de pet.) para obtener el Intermedio 14 (0,8 g, 36% de rendimiento) como sólido blanquecino. MS (ESI) 233.9 [M+H]⁺.

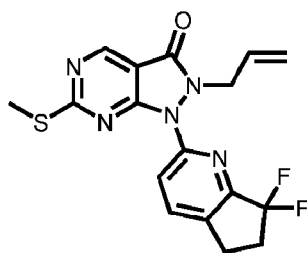
50 Intermedio 15:

2-Alil-1-(7,7-difluoro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[*b*]piridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

55 [0213]

60

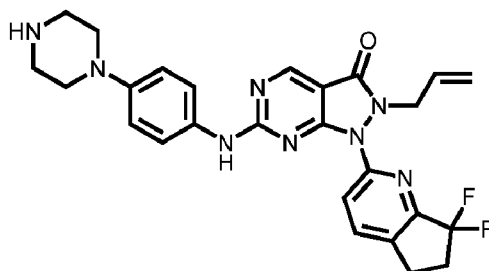
65



[0214] El Intermedio 15 se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 3 utilizando el Intermedio 1 y el Intermedio 14; MS (ESI) 376.4 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

2-Alil-1-(7,7-difluoro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((4-(piperazin-1-il) fenil) amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

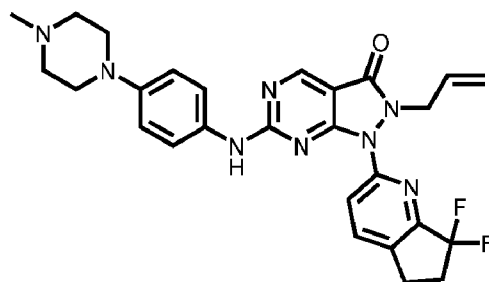
[0215]

[0216] Etapa 1. El empleo de 4-(4-aminofenil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo y el **Intermedio 15** siguiendo el procedimiento descrito para los **Ejemplos 2A** y **2B** proporcionó 4-(4-((2-alil-1-(7,7-difluoro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg, 19% de rendimiento). MS (ESI) 605.2 [M+H]⁺.

[0217] Etapa 2. A una solución agitada de 4-(4-((2-alil-1-(7,7-difluoro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 0,41 mmol) en Et₂O (10 mL) se añadió HCl 2M en Et₂O (5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a rt durante 4 h, se concentró a presión reducida y se trituró con Et₂O para obtener el **Ejemplo 7** en forma de sal clorhidrato (94 mg, 42%) como sólido amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.28 (br s, 1H), 8.95 (br s, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.17 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.62 (br s, 2H), 7.00 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.75-5.65 (m, 1H), 5.01 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 4.61 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.38-3.20 (m, 8H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.78-2.62 (m, 2H); MS (ESI) 505.4 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

2-Alil-1-(7,7-difluoro-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

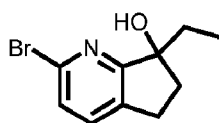
[0218]

[0219] El empleo de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina y el **Intermedio 15** siguiendo el procedimiento descrito para los **Ejemplos 2A** y **2B** proporcionó el **Ejemplo 8** (120 mg, 19%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.24 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.94 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.75-5.65 (m, 1H), 5.00 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.85 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.61 (d, *J*=5.2 Hz, 2H), 3.10 (br s, 6H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.52-2.42 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); MS (ESI) 519.3 [M+H]⁺.

Intermedio 16

2-bromo-7-etil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ol

[0220]



5

[0221] A una solución a 0 °C de 2-bromo-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[b]piridin-7-ona (2 g, 9,43 mmol) en PhMe (20 mL) se añadió EtMgBr 3M en DEE (9,4 mL, 28,29 mmol) gota a gota. Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a rt durante 16 h. Una vez completada por TLC, la reacción se enfrió a 0 °C y se extinguió con NH₄Cl sat. (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 30% EtOAc /Hexanos) para obtener el **Intermedio 16** (860 mg, 38%) en forma de aceite. MS (ESI) 244.2 [M+H]⁺.

10

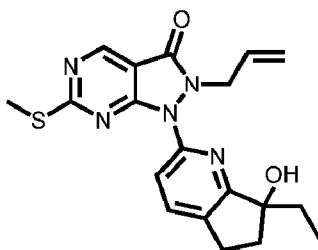
Intermedio 17

15

2-alil-1-(7-etil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0222]

20



25

[0223] El **Intermedio 17** se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 3** utilizando el **Intermedio 1** y el **Intermedio 16**. MS (LCMS) 384.5 [M+H]⁺.

30

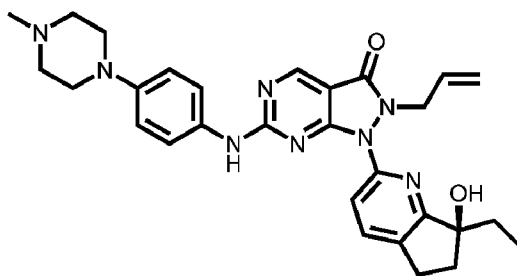
Ejemplo 9A

35

(S)-2-alil-1-(7-etil-7-hidroxi-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

[0224]

40



45

50

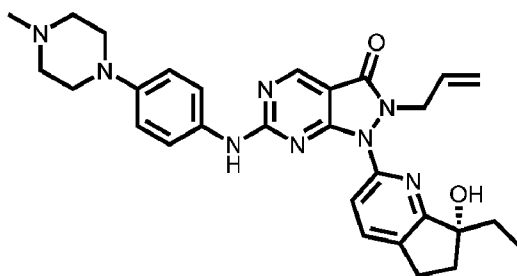
Ejemplo 9B

55

(R)-2-alil-1-(7-etil-7-hidroxi-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

[0225]

60



65

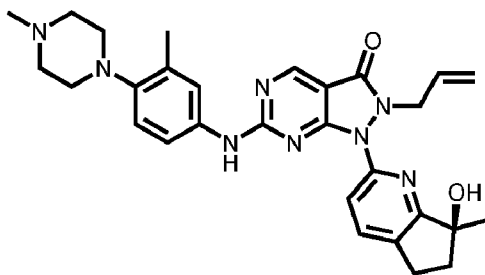
65

[0226] A una solución a 0 °C del **Intermedio 17** (4,5 g, 11,7 mmol) en tolueno (90 mL) se añadió *m*-CPBA (3,7 g, 12,9 mmol). Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó durante 30 min. Tras completarse por TLC, se añadieron 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (2,9 g, 15,2 mmol) y DIPEA (10,9 mL, 61,05 mmol) a 0 °C. Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a rt durante 16 h. La reacción se determinó completa por TLC y se añadió agua (100 mL) a la reacción y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de NaHCO₃ (250 mL), salmuera (300 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida. El material bruto se trituró con Et₂O/pentano al 30% para obtener 2-alil-1-(7-etil-7-hidroxi-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 racémica (5,2 g, 84%). El material racémico (3,5 g) se separó por cromatografía SFC (Chiralpak AD-H, 35% (0,5% DEA en metanol)) para obtener el Pico 1 (**Ejemplo 9A**, 1,38 g) y el Pico 2 (**Ejemplo 9B**, 1,26 g). **Ejemplo 9A**; un sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.05 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.58 (br s, 2H), 6.92(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.70-5.63 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.99 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.85 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.56 (d, *J*=10.8 Hz, 1H) 3.09-3.08 (m, 4H) 3.01-2.81 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.46-2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.20-2.17 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 1H), 0.87 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); MS (ESI) 527.5 [M+H]⁺. **Ejemplo 9B**; un sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.05 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.58 (br s, 2H), 6.92(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.70-5.63 (m, 1H), 5.05(s, 1H), 4.99 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.85 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.56 (d, *J*=10.8 Hz, 1H) 3.09-3.08 (m, 4H) 3.01-2.81 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.46-2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.20-2.17 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 1H), 0.87 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); MS (ESI) 527.5 [M+H]⁺. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el **Ejemplo 9A** y el **Ejemplo 9B**.

Ejemplo 10A

(S)-2-alil-1-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

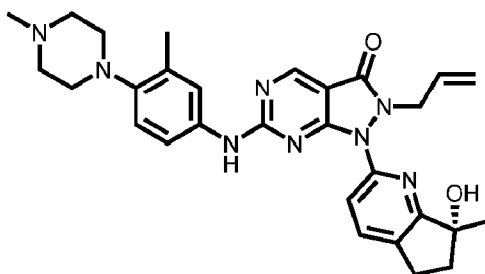
[0227]



Ejemplo 10B

(R)-2-alil-1-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0228]



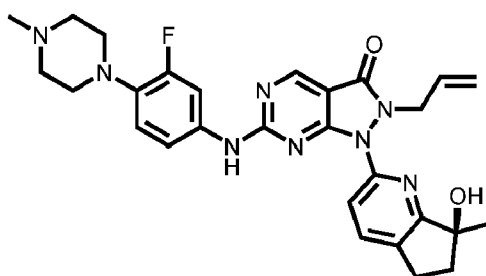
[0229] Los **Ejemplos 10A** y **10B** se prepararon siguiendo el procedimiento descrito para los **Ejemplos 2A** y **2B** usando el **Intermedio 5** para dar 2-alil-1-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racémica (400 mg). Los enantiómeros se separaron por cromatografía SFC quiral (Chiralpak AD-H, 20 % (15 mM de amoniaco en metanol)) para dar el Pico 1 (**Ejemplo 10A**, 120 mg) y el Pico 2 (**Ejemplo 10B**, 125 mg). **Ejemplo 10A**: sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.13 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H) 7.41 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.72-5.63 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.99 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.85 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.79-4.69 (m, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H),

3.02-2.93 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 5H), 2.51-2.42 (m, 4H), 2.23 (s, 6H), 2.13 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.45 (s, 3H); MS (ESI) 527.5 $[M+H]^+$. **Ejemplo 10B**: sólido amarillo; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.13 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.41 (q, $J=8.4$, 2 Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.72-5.63 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.78-4.68 (m, 1H), 4.64-4.56 (m, 1H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.82-2.77 (m, 5H), 2.51-2.42 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.44 (s, 3H); MS (ESI) 527.4 $[M+H]^+$. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el **Ejemplo 10A** y el **Ejemplo 10B**.

Ejemplo 11A

(S)-2-alil-6-((3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

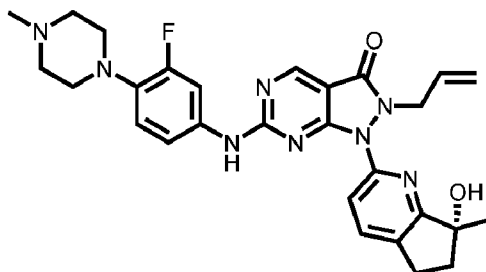
[0230]



Ejemplo 11B

(R)-2-alil-6-((3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0231]

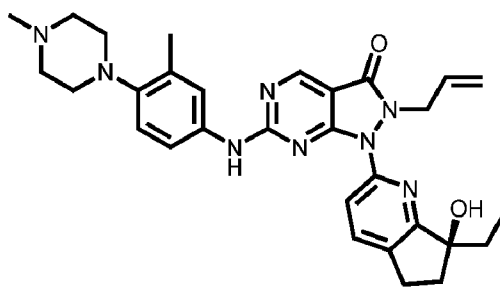


[0232] Los **Ejemplos 11A** y **11B** se prepararon siguiendo el procedimiento descrito para los **Ejemplos 2A** y **2B** usando el **Intermedio 5** para dar 2-alil-6-((3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racémica (370 mg). Los enantiómeros se separaron por cromatografía SFC quiral (Chiral Pak AD-H, 25% (0,5% DEA en EtOH)) para obtener el Pico 1 (**Ejemplo 11A**, 90 mg) y el Pico 2 (**Ejemplo 11B**, 90 mg). **Ejemplo 11A**: sólido amarillo; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.25 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.71 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.73-5.64 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.01 (d, $J=10$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.72-4.61 (m, 2H), 3.02-2.96 (m, 5H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.51-2.47 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.45 (s, 3H); MS (ESI) 531.4 $[M+H]^+$. **Ejemplo 11B**: 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.25 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.71 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.73-5.64 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.01 (d, $J=10$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.72-4.61 (m, 2H), 3.02-2.96 (m, 5H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.51-2.47 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.45 (s, 3H); MS (ESI) 531.4. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el **Ejemplo 11A** y el **Ejemplo 11B**.

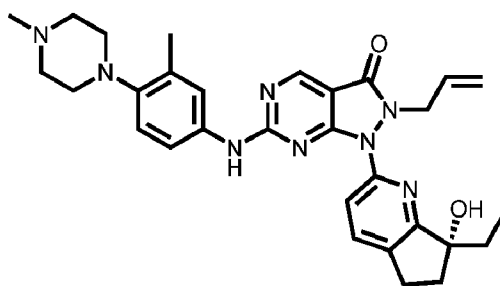
Ejemplo 12A

(S)-2-alil-1-(7-etil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-3-ona

[0233]

**Ejemplo 12B**

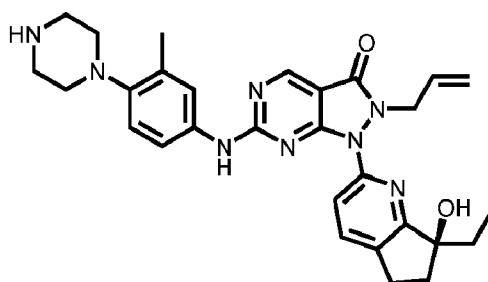
(R)-2-allyl-1-(7-etil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-3-ona

[0234]

[0235] Los **Ejemplos 12A y 12b** se prepararon siguiendo un procedimiento descrito para los **Ejemplos 9A y 9B** usando el **Intermedio 17** y 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina para dar 2-allyl-1-(7-etil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (500 mg). Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía SFC (Chiral Pak AD-H, 35% (0,5% DEA en MeOH)) para obtener el Pico 1 (**Ejemplo 12A**, 169 mg) y el Pico 2 (**Ejemplo 12B**, 166 mg). **Ejemplo 12A**: sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.05 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.42 (dd, $J=8.4$ Hz, $J=8.4$ Hz 1H), 6.98 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.70-5.63 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.56 (dd, $J=16.4$ Hz, $J=6.4$ Hz, 1H) 3.09-2.93 (m, 1H) 2.81 -2.74 (m, 4H), 2.5-2.49 (m, 4H), 2.32-2.17 (m, 7H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 0.87 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); MS (ESI) 541.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Ejemplo 12b**: sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.05 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.42 (dd, $J=8.4$ Hz, $J=8.4$ Hz 1H), 6.98 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.70-5.63 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.56 (dd, $J=16.4$ Hz, $J=6.4$ Hz, 1H) 3.09-2.93 (m, 1H) 2.81-2.74 (m, 4H), 2.5-2.49 (m, 4H), 2.32-2.17 (m, 7H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 0.86 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); MS (ESI) 541.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el **Ejemplo 12A** y el **Ejemplo 12B**.

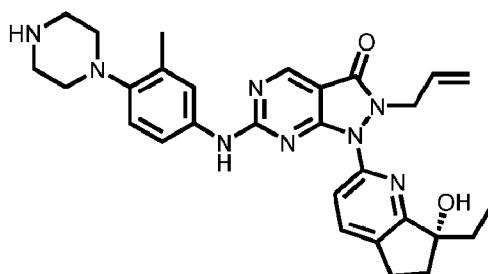
Ejemplo 13A

(S)-2-allyl-1-(7-etil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((3-metil-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0236]**Ejemplo 13B**

(R)-2-alil-1-(7-etil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((3-metil-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

5 [0237]



10

15

[0238] Etapa 1: 2-alil-1-(7-etil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((3-metil-4-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona se preparó siguiendo un procedimiento descrito para los Ejemplos 9A y 9B usando el Intermedio 17 y 1-(4-(4-amino-2-metilfenil)piperazin-1-il)-2,2,2-trifluoroetano-1-ona. MS (ESI) 623.2 [M+H]⁺.

20

[0239] Etapa 2: A una solución agitada de 2-alil-1-(7-etil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((3-metil-4-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (900 mg, 1,45 mmol) en metanol (15 mL) se añadió K₂CO₃ (399 mg, 2,89 mmol). La reacción se agitó a rt durante 4 h. Tras completarse mediante TLC, se evaporó el disolvente. La reacción se diluyó con agua (30 mL) y el compuesto sólido se filtró para obtener 2-alil-1-(7-etil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((3-metil-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racémica (500 mg, 86%) como sólido amarillo pálido. Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía SFC quiral (Chiral Pak AD-H, 40% (0,5% DEA en MeOH)) para obtener el Pico 1 (Ejemplo 13A, 162 mg) y el Pico 2 (Ejemplo 13B, 108 mg). Ejemplo 13A: sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.12 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.67 (brs, 1H), 7.41 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.67-5.66 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.99 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.85 (d, *J*=18 Hz, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.56 (dd, *J*=6.3, 6.6 Hz, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 2.84-2.83 (m, 1H), 2.79-2.71 (m, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.22-2.19 (m, 1H), 2.02-2.01 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H), 0.86 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); MS (ESI) 527.2 [M+H]⁺. Ejemplo 13B: sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.12 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.67 (brs, 1H), 7.41 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.67-5.66 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.99 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.85 (d, *J*=18 Hz, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.56 (dd, *J*=6.3, 6.6 Hz, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 2.84-2.83 (m, 1H), 2.79-2.71 (m, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.22-2.19 (m, 1H), 2.02-2.01 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H), 0.86 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); MS (ESI) 527.4 [M+H]⁺. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el Ejemplo 13A y el Ejemplo 13B.

25

30

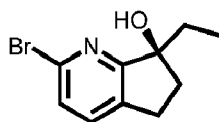
35

40

Intermedio 18

(S)-2-bromo-7-etil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ol

45 [0240]



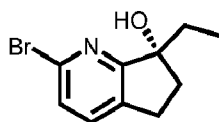
50

Intermedio 19

(R)-2-bromo-7-etil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ol

55

[0241]



60

65

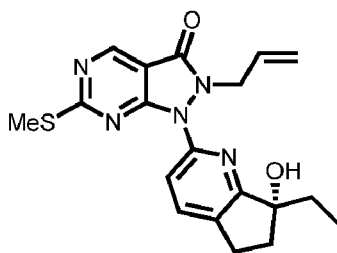
[0242] El Intermedio 16 racémico (6 g, 24,79 mmol) se purificó por (Celulosa-2 Lux, 10 % Etanol) Intermedio 18 (1,9 g,

7,88 mmol) y **Intermedio 19** (1,8 g, 7,47 mmol) de purificación SFC. **Intermedio 18**: aceite incoloro; $[\alpha]_D^{25}$ (c=0.5, CHCl₃) - 27.31°; MS (ESI) 242.3 [M+H]⁺. **Intermedio 19**: aceite incoloro; $[\alpha]_D^{25}$ (c=0.5, CHCl₃) + 35.53°; MS (ESI) 242.3 [M+H]⁺.

Intermedio 20

(R)-2-alil-1-(7-etil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0243]

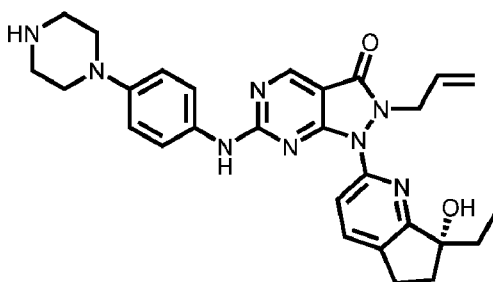


[0244] El **Intermedio 20** se preparó siguiendo un procedimiento descrito para el **Intermedio 3** utilizando el **Intermedio 1** y el **Intermedio 19**. $[\alpha]_D^{25}$ (c=0.1, CHCl₃) + 17.84°; MS (LCMS) 384.5 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

(R)-2-alil-1-(7-etil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0245]



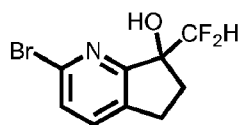
[0246] Etapa 1: La (R)-2-alil-1-(7-etil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((4-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona se preparó siguiendo un procedimiento descrito para los **Ejemplos 9A y 9B** usando el **Intermedio 20**. MS (ESI) 609.6 [M+H]⁺.

[0247] Etapa 2: A una solución agitada de (R)-2-alil-1-(7-etil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((4-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3(2H)-ona (350 mg, 0.575 mmol) en MeOH (6 mL) se añadió K₂CO₃ (238 mg, 1,72 mmol) a 0 °C. Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a rt durante 16 h. Tras completarse por TLC, la reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua (15 mL) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla cruda se purificó por HPLC prep. (Agua/CH₃CN) para obtener el **Ejemplo 14** (220 mg, 74%) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 10.25 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.90 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.57 (brs, 2H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.70-5.63 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.99 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.85 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.74 (brs, 1H), 4.57-4.54 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 5H), 2.86-2.74 (m, 5H), 2.22-2.06 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 1H), 0.8 (t, J=7.2 Hz, 3H); MS (ESI) 513.3 [M+H]⁺.

Intermedio 21

2-bromo-7-(difluorometil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ol

[0248]



5

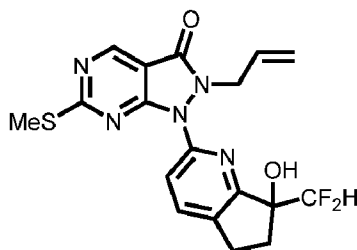
[0249] A una solución agitada de $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ (1,175 g, 9,48 mmol) en 1,2-DME (10 mL) se añadieron 18-crown-6 (625 mg, 2,37 mmol) y CsF (715 mg, 4,739 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante 15 min. A la reacción se añadió 2-bromo-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[b]piridin-7-ona (1 g, 4,74 mmol) a 0°C . Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a rt durante 16 h. La reacción se determinó completa por TLC y se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas separadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto bruto. La reacción anterior se repitió en una escala de 4 x 1g. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2 , EtOAc/éter de pet.) para obtener el **intermedio 21** (470 mg) como sólido blanquecino; MS (ESI) 266.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Intermedio 22

2-alil-1-(7-(difluorometil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

20

[0250]

25

30

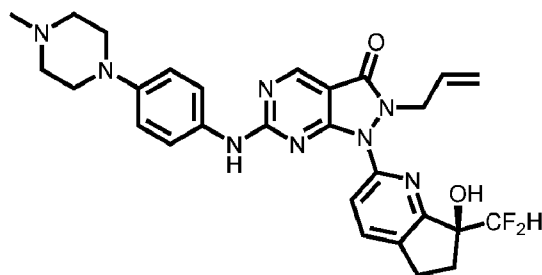
[0251] El **Intermedio 22** se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 3** utilizando el **Intermedio 1** y el **Intermedio 21**; MS (ESI) 406.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35

Ejemplo 15A

(S)-2-alil-1-(7-(difluorometil)-7-hidroxi-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

40

[0252]

45

50

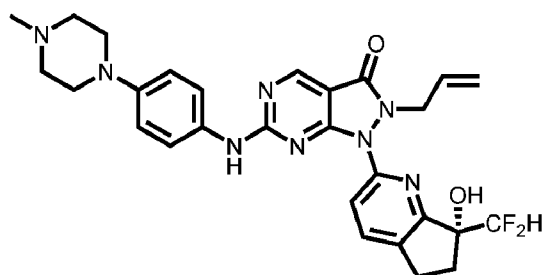
Ejemplo 15B

(R)-2-alil-1-(7-(difluorometil)-7-hidroxi-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

60

[0253]

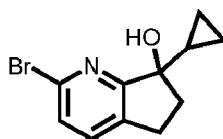
65



[0254] Los Ejemplos 15A y 15B se prepararon siguiendo un procedimiento descrito para los Ejemplos 9A y 9B usando el Intermedio 22 para dar 2-alil-1-(7-(difluorometil)-7-hidroxi-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 (120 mg). Los enantiómeros se separaron por cromatografía SFC (Chiral Pak AD-H, 30,0% (0,5% DEA en metanol)) para obtener el Pico 1 (Ejemplo 15A, 35 mg) y el Pico 2 (Ejemplo 15B, 35 mg). **Ejemplo 15A:** sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.2 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.82 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.93 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.26 (t, *J*=59.1 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.68-5.61 (m, 1H), 4.97 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 4.82 (d, *J*=17.4 Hz, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 3.10-2.90 (m, 6H), 2.47-2.46 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 2.11-2.04 (m, 1H); MS (ESI) 549.2 [M+H]⁺. **Ejemplo 15B:** sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.2 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.82 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.93 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.26 (t, *J*=59.1 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.68-5.61 (m, 1H), 4.97 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 4.82 (d, *J*=17.4 Hz, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 3.10-2.90 (m, 6H), 2.47-2.46 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 2.11-2.04 (m, 1H); MS (ESI) 549.2 [M+H]⁺. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el Ejemplo 15A y el Ejemplo 15B.

Intermedio 23

[0255]

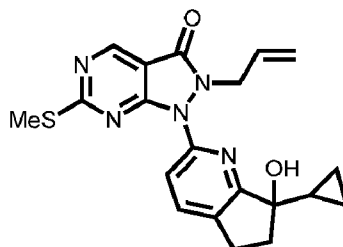


[0256] A una solución a 0 °C de 2-bromo-5H-ciclopenta[b]piridin-7(6H)-ona (4 g, 18,80 mmol) en THF (50 mL) se añadió una solución 3M de bromuro de ciclopropil magnesio en THF (31 mL, 94,3 mmol). Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a rt durante 16 h. Tras completarse por TLC, la reacción se extinguió con NH₄Cl aq. (200 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (SiO₂, 30% EtOAc/éter de pet.) para obtener el 2-Intermedio 23 (3 g, 63%) como un aceite incoloro. MS (ESI) 255.9 [M+H]⁺.

Intermedio 24

2-alil-1-(7-ciclopropil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0257]



[0258] El Intermedio 24 se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 3 utilizando el Intermedio 1 y el Intermedio 23. MS (ESI) 396.5 [M+H]⁺.

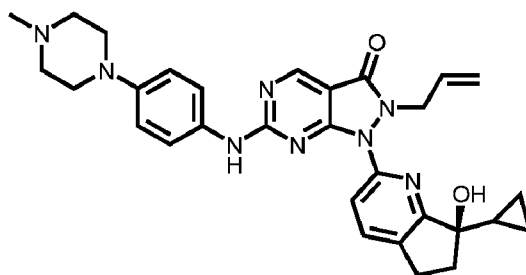
Ejemplo 16A

(R)-2-alil-1-(7-ciclopropil-7-hidroxi-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

[0259]

5

10

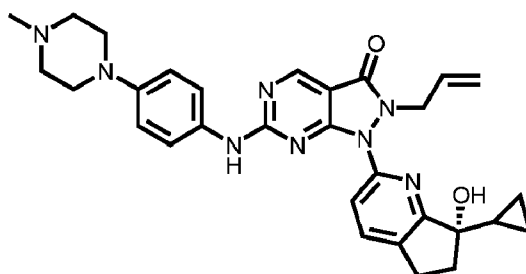
**Ejemplo 16B**

(S)-2-allyl-1-(7-ciclopopil-7-hidroxi-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

[0260]

25

30



[0261] Los Ejemplos 16A y 16B se prepararon siguiendo el procedimiento descrito para los Ejemplos 2A y 2B usando el Intermedio 24 para dar 2-allyl-1-(7-ciclopopil-7-hidroxi-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 racémica (400 mg). Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía SFC quiral (Chiral Pak AD-H, 45 % (0,5 % DEA en metanol)) para obtener el Pico 1 (Ejemplo 16A, 159 mg) y el Pico 2 (Ejemplo 16B, 111 mg). **Ejemplo 16A:** sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.13 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.71 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 6.92 ($J=7.6$ Hz, 2H), 5.70-5.64 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.98 (d, $J=10$ Hz, 1H), 4.87-4.77 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 3.09 (s, 4H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.46 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.22-1.21 (m, 1H), 0.44-0.30 (m, 4H); MS (ESI) 539.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Ejemplo 16B:** sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.13 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 6.92 ($J=8.7$ Hz, 2H), 5.70-5.64 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.98 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.87-4.77 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 3.09 (s, 4H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.46 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.22-1.21 (m, 1H), 0.44-0.30 (m, 4H); MS (ESI) 539.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el Ejemplo 16A y el Ejemplo 16B.

45

Ejemplo 17A

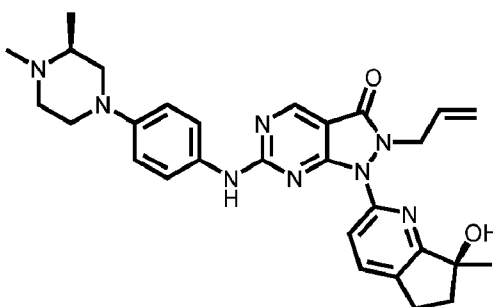
2-allyl-6-((4-((S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-((S)-7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

50

[0262]

55

60

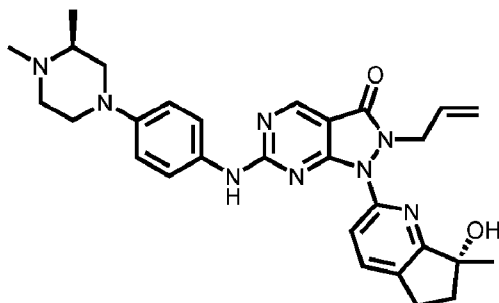


65

Ejemplo 17B

2-alil-6-((4-((S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-((R)-7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0263]

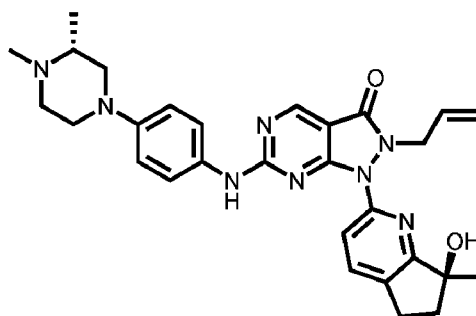


[0264] Los Ejemplos 17A y 17B se prepararon siguiendo el procedimiento descrito para los Ejemplos 9A y 9B utilizando el Intermedio 5 y(S)-4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)anilina para dar una mezcla de diastereómeros 2-alil-6-((4-((S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (500 mg). Los diastereómeros se separaron mediante cromatografía SFC quiral (Chiral Pak IG, (0,5% DEA en metanol:hexano (80:20)) para obtener el Pico 1 (Ejemplo 17A, 130 mg) y el Pico 2 (Ejemplo 17B, 75 mg). Ejemplo 17A: sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.1 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.47 (t, $J=10.8$ Hz, 2H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.83-2.67 (m, 3H), 2.34-2.22 (m, 5H), 2.13 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.05 (d, $J=6.0$ Hz, 3H); MS (ESI) 527.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Ejemplo 17B: sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.1 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.93 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.83-2.67 (m, 3H), 2.36-2.11 (m, 8H), 1.45 (s, 3H), 1.05 (d, $J=6.0$ Hz, 3H); MS (ESI) 527.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La stereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el Ejemplo 17A y el Ejemplo 17B.

Ejemplo 18A

2-alil-6-((4-((R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-((S)-7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

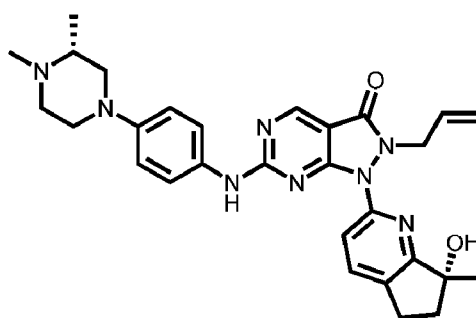
[0265]



Ejemplo 18B

2-alil-6-((4-((R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-((R)-7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0266]



5

10

15

20

25

[0267] Los Ejemplos 18A y 18B se prepararon siguiendo el procedimiento descrito para los Ejemplos 9A y 9B utilizando el Intermedio 5 y (R)-4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)anilina para dar una mezcla de diastereómeros 2-ailil-6-((4-((R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona. Los diastereómeros se separaron mediante cromatografía SFC quirral (Chiralpak AD-H, 20,0% (0,5% DEA en metanol)) para obtener el Pico 1 (Ejemplo 18A, 94 mg) y el Pico 2 (Ejemplo 18B, 85 mg). Ejemplo 18A: sólido amarillo; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.09 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.92 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.71-5.62 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 4.78-4.55 (m, 2H), 3.47 (t, $J=10.4$ Hz, 2H), 3.31-2.93 (m, 1H), 2.83-2.67 (m, 3H), 2.36-2.11 (m, 8H), 1.45 (s, 3H), 1.05 (d, $J=5.6$ Hz, 3H); MS (ESI) 527.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Ejemplo 18B: sólido amarillo; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.10 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 6.91 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 5.72-5.62 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.61-4.58 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 3H), 2.32-2.11 (m, 8H), 1.45 (s, 3H), 1.07 (m, 3H); MS (ESI) 527.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La estereoquímica absoluta sobre el alcohol terciario se asignó arbitrariamente para el Ejemplo 18A y el Ejemplo 18B.

Ejemplo 19A

30

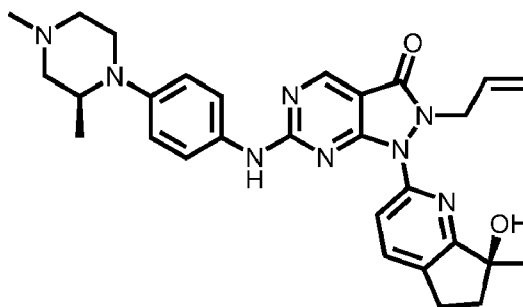
2-ailil-6-((4-((S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-((S)-7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0268]

35

40

45



Ejemplo 19B

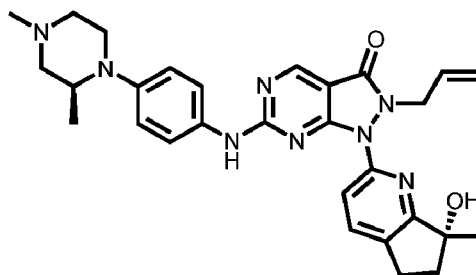
50

2-ailil-6-((4-((S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-((R)-7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0269]

55

60



65

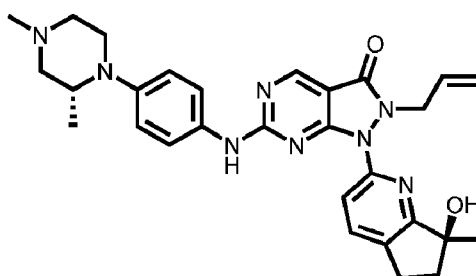
[0270] Los Ejemplos 19A y 19B se prepararon siguiendo el procedimiento descrito para los Ejemplos 9A y 9B usando el Intermedio 5 y (S)-4-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)anilina para dar una mezcla de diastereómeros 2-ailil-6-((4-((S)-2,4-

dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (400 mg). Los diastereómeros se separaron mediante cromatografía SFC quiral (Chiralpak AD-H, 25,0% (0,5% DEA en MeOH)) para obtener el Pico 1 (**Ejemplo 19A**, 158 mg) y el Pico 2 (**Ejemplo 19B**, 103 mg). **Ejemplo 19A**: sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.1 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.88 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.97 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); MS (ESI) 527.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Ejemplo 19B**: sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.1 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.88 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.96 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); MS (ESI) 527.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La esteoquímica absoluta sobre el alcohol terciario se asignó arbitrariamente para el **Ejemplo 19A** y el **Ejemplo 19B**.

15 Ejemplo 20A

2-alil-6-((4-((R)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-((S)-7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

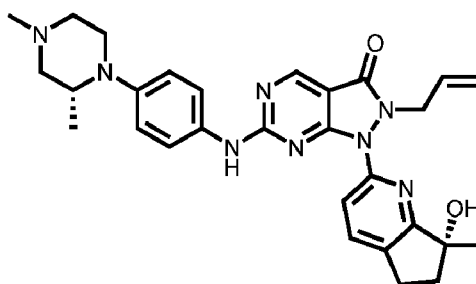
20 [0271]



Ejemplo 20B

35 2-alil-6-((4-((R)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-((R)-7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

40 [0272]

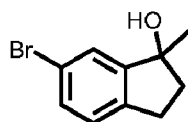


50 [0273] Los **Ejemplos 20A** y **20B** se prepararon siguiendo el procedimiento descrito para los **Ejemplos 9A** y **9B** usando el **Intermedio 5** y (R)-4-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)anilina para dar una mezcla de diastereómeros 2-alil-6-((4-((R)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (400 mg). Los diastereómeros se separaron mediante cromatografía SFC quiral (Chiralpak AD-H, 20,0% (0,5% DEA en MeOH)) para obtener el Pico 1 (**Ejemplo 20A**, 170 mg) y el Pico 2 (**Ejemplo 20B**, 170 mg). **Ejemplo 20A**: sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.1 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.96 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); MS (ESI) 527.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Ejemplo 20B**: sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.1 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.96 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); MS (ESI) 527.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La esteoquímica absoluta en el alcohol terciario se asignó arbitrariamente para el **Ejemplo 20A** y el **Ejemplo 20B**.

Intermedio 25

6-bromo-1-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol

5 [0274]



10

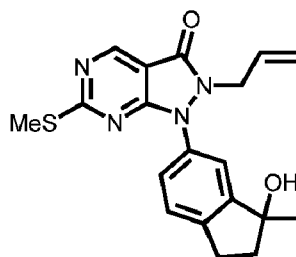
15 [0275] Se agitó a rt durante 1 h una suspensión de CeCl_3 anhidro (17,5 g, 71,08 mmol) en THF (100 mL) y se enfrió a -78°C . Se añadió 1,6 M MeLi en DEE (44 mL, 71,08 mmol) a -78°C y la reacción se agitó durante 30 min. A esto, se añadió una solución de 6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (10 g, 47,39 mmol) en THF (100 mL) a -78°C . Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a rt durante 2 h. Tras completarse por TLC, la reacción se extinguió con NH_4Cl aq. (200 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 30% EtOAc/éter de pet.) para obtener el **Intermedio 25** (6 g, 55%) como un aceite incoloro. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.43 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H) 2.89-2.81 (m, 1H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.07 (t, $J=4.4$ Hz, 2H), 1.40 (s, 3H).

20

Intermedio 26

25 2-alil-1-(3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0276]



30

35

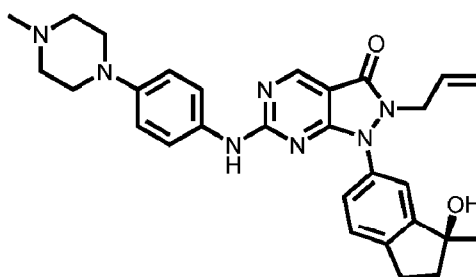
40 [0277] El **Intermedio 26** se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 3** utilizando el **Intermedio 1** y el **Intermedio 25**. MS (ESI) 369.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

Ejemplo 21A

45 (S)-2-alil-1-(3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0278]



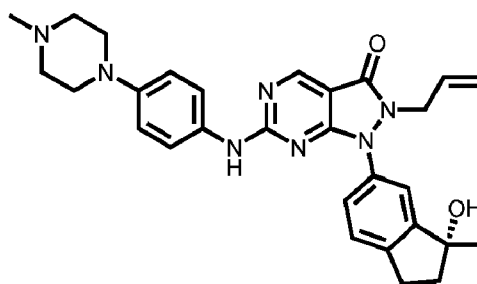
50

55

Ejemplo 21B

60 (R)-2-alil-1-(3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

65 [0279]



5

10

15

20

25

[0280] Los Ejemplos 21A y 21B se prepararon siguiendo un procedimiento descrito para los Ejemplos 2A y 2B usando el Intermedio 26 para dar 2-alil-1-(3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racémica (350 mg). Los enantiómeros se separaron por cromatografía SFC quiral (Chiralpak IG, 40,0% (0,5% DEA en metanol)) para dar el Pico 1 (Ejemplo 21A, 70 mg) y el Pico 2 (Ejemplo 21B, 71 mg). **Ejemplo 21A:** sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.03 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.54 (br s, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.27 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 5.68-5.62 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.09 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 4.24 (br s, 2H), 3.05 (s, 4H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.50-2.46 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.43 (s, 3H); MS (ESI) 512.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Ejemplo 21B:** sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.03 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.54 (br s, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.27 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 5.68-5.62 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.09 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 4.24 (br s, 2H), 3.05 (s, 4H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.50-2.46 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.43 (s, 3H); MS (ESI) 512.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el Ejemplo 21A y el Ejemplo 21B.

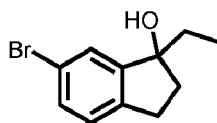
Intermedio 27

6-bromo-1-etil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol

30

[0281]

35



40

[0282] A una solución agitada de 6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (5,0 g, 23,68 mmol) en tolueno (50 mL) se añadió gota a gota EtMgBr (23,70 mL, 71,07 mmol) a 0 °C. Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a rt durante 16 h. La reacción se extinguió con NH_4Cl sat. aq. (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 20 % EtOAc /éter de pet.) para obtener el Intermedio 27 (4 g, 70 %) como líquido incoloro. MS (ESI) 223.1 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

45

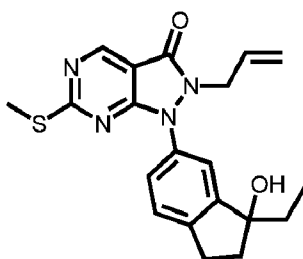
Intermedio 28

2-alil-1-(3-etil-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

50

[0283]

55



60

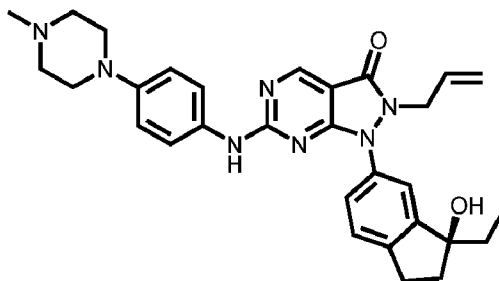
[0284] El Intermedio 28 se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 3 utilizando el Intermedio 1 y el Intermedio 27. MS (ESI) 383.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

65

Ejemplo 22A

(S)-2-alil-1-(3-etil-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

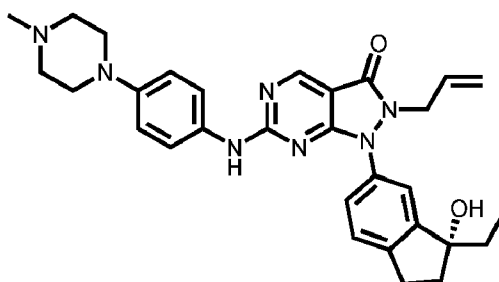
[0285]



Ejemplo 22B

(R)-2-alil-1-(3-etil-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0286]

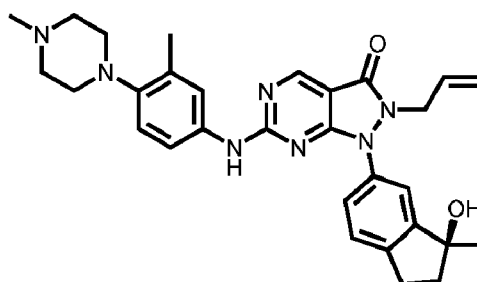


[0287] Los Ejemplos 22A y 22B se prepararon siguiendo el procedimiento descrito para los Ejemplos 9A y 9B usando el Intermedio 28 para dar 2-alil-1-(3-etil-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racémica (340 mg). Los enantiómeros se separaron por cromatografía SFC quiral (Chiralpak IG, 35,0% (0,5% DEA en metanol)) para dar el Pico 1 (Ejemplo 22A, 102 mg) y el Pico 2 (Ejemplo 22B, 91 mg). Ejemplo 22A: sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.01 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.55 (br s, 2H), 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 5.71-5.62 (m, 1H), 5.08 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.92 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 2H), 3.06-3.04 (m, 4H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 4H), 2.21-2.16 (m, 4H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 0.86 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); MS (ESI) 526.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Ejemplo 22B: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.01 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.55 (br s, 2H), 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 5.67-5.63 (m, 1H), 5.09 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.92 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.23-4.22 (m, 2H), 3.06-3.04 (m, 4H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.45-2.42 (m, 4H), 2.21-2.16 (m, 4H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.67-1.64 (m, 1H), 0.86 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); MS (ESI) 526.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el Ejemplo 22A y el Ejemplo 22B.

Ejemplo 23A

(S)-2-alil-1-(3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-((3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

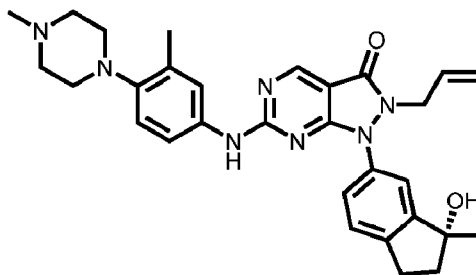
[0288]



Ejemplo 23B

5 (R)-2-alil-1-(3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-((3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

10 [0289]



10

15

20

25

30

[0290] Los **Ejemplos 23A y 24b** se prepararon siguiendo un procedimiento descrito para los **Ejemplos 9A y 9B** usando el **Intermedio 26** y 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina para dar 2-alil-1-(3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-((3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (635 mg). Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía SFC (Chiral Pak AD-H, 40 % (0,5 % de isopropil amina en alcohol isopropílico)) para obtener el Pico 1 (**Ejemplo 23A**, 223 mg) y el Pico 2 (**Ejemplo 23B**, 223 mg). **Ejemplo 23A**: sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.00 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.47-7.29 (m, 5H), 6.93 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.09 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.25 (brs, 2H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 5H), 2.45 (brs, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.42 (s, 3H); MS (ESI) 526.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Ejemplo 23B**: sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.00 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.47-7.29 (m, 5H), 6.93 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.09 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.25 (brs, 2H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 5H), 2.45 (brs, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.42 (s, 3H); MS (ESI) 526.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el **Ejemplo 23A** y el **Ejemplo 23B**.

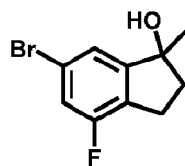
Intermedio 29

35

6-bromo-4-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol

40 [0291]

40



45

[0292] Etapa 1: La 6-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona se preparó según la Publicación WO N.º 2005/095387. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.42 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.10 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J=6.4$ Hz, 2H).

50

[0293] Etapa 2: A una solución a 0 °C de 6-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (6 g, 26 mmol) en éter dietílico (60 mL) se añadió gota a gota 3,0 M MeMgBr en DEE (87 mL, 262 mmol). Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a rt durante 16 h. Tras completarse por TLC, la reacción se extinguió con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 mL), salmuera (150 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 10 % EtOAc/éter etílico) para obtener 6-bromo-4-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (3 g, 47 %) como aceite amarillo. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=10.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 2H), 1.58 (s, 3H).

55

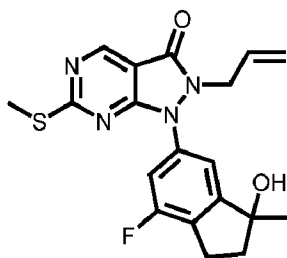
Intermedio 30

60

2-alil-1-(7-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

65 [0294]

65

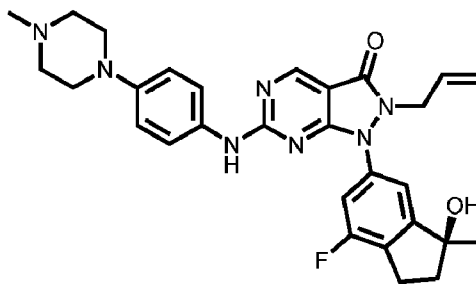


[0295] El **Intermedio 30** se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 3** utilizando el **Intermedio 1** y el **Intermedio 29**. MS (ESI) 387.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 24A

(S)-2-alil-1-(7-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

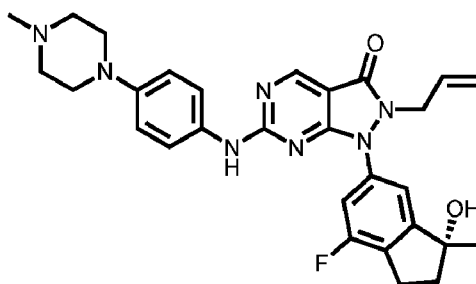
[0296]



Ejemplo 24B

(R)-2-alil-1-(7-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-3-ona

[0297]

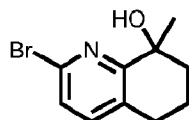


[0298] Los **Ejemplos 24A** y **24B** se prepararon siguiendo un procedimiento descrito para los **Ejemplos 9A** y **9B** usando el **Intermedio 30** para dar 2-alil-1-(7-fluoro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racémica (165 mg). Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía SFC (Chiral Pak AD-H, 30% (0,5% de isopropilamina en IPA)) para obtener el Pico 1 (**Ejemplo 24A**, 43 mg) y el Pico 2 (**Ejemplo 24B**, 47 mg). **Ejemplo 24A**: sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.10 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.55 (brs, 2H), 7.21 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 6.86 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.09 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 4.96 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.28 (brs, 2H), 3.05-2.78 (m, 6H), 2.50-2.45 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.44 (s, 3H); MS (ESI) 530.3 [M+H]⁺. **Ejemplo 24B**: sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.10 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.55 (br s, 2H), 7.21 (d, *J*=9.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.09 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.96 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 4.28 (br s, 2H), 3.05-2.78 (m, 6H), 2.50-2.45 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.44 (s, 3H); MS (ESI) 530.3 [M+H]⁺.][†]. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el **Ejemplo 24A** y el **Ejemplo 24B**.

Intermedio 31

2-bromo-8-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ol

[0299]



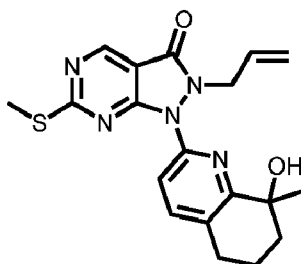
[0300] Etapa 1: A una solución agitada de 2-cloro-6,7-dihidroquinolin-8(5H)-ona (1,7 g, 9,39 mmol) en CH₃CN (30 mL), se añadió TMS-Br (2,86 g, 18,78 mmol) y la reacción se calentó a 150 °C en microondas CEM durante 20 min. Tras completarse por TLC, la reacción se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con NaHCO₃ aq. (50 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (SiO₂, 20% EtOAc/éter etílico) para obtener 2-bromo-6,7-dihidroquinolin-8(5H)-ona (1,2 g, 57%) como aceite marrón. MS (ESI) 226.3 [M+H].

[0301] Etapa 2: A una solución a 0 °C de 2-bromo-6,7-dihidroquinolin-8(5H)-ona (1,20 g, 5,33 mmol) en DEE (30 mL), se añadió gota a gota 3,0 M CH₃MgI en DEE, (8,88 mL, 26,65 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta rt y se agitó durante 16 h. Tras completarse por TLC, la reacción se extinguió con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía flash (SiO₂, 20 % EtOAc/éter de pet.) para obtener el **Intermedio 31** (900 mg, 70 %) como sólido blanquecino. MS (ESI) 241.9 [M+H]⁺.

Intermedio 32

2-alil-1-(8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0302]

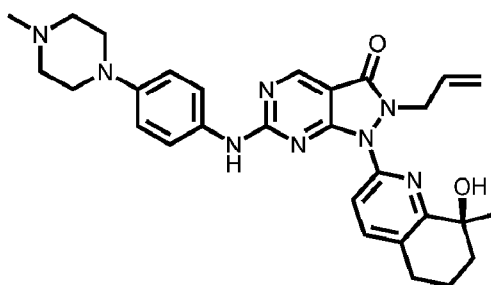


[0303] El **Intermedio 32** se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 3** utilizando el **Intermedio 1** y el **Intermedio 31**. MS (ESI) 384.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 25A

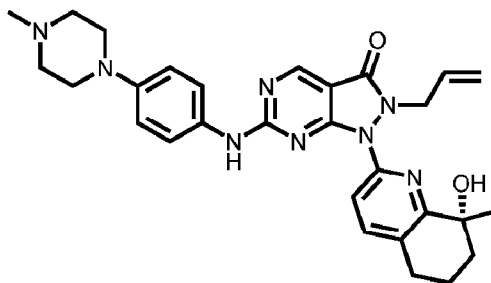
(S)-2-alil-1-(8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0304]

**Ejemplo 25B**

(R)-2-alil-1-(8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0305]



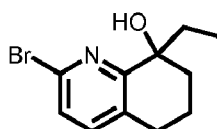
[0306] Los Ejemplos 25A y 25B se prepararon siguiendo un procedimiento descrito para los Ejemplos 2A y 2B usando el Intermedio 32 para dar 2-alil-1-(8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racémica (450 mg). Los enantiómeros se separaron por cromatografía SFC quiral (Chiral Pak AD-H, 45% (0,5% DEA en metanol)) para dar el Pico 1 (Ejemplo 25A, 160 mg) y el Pico 2 (Ejemplo 25B, 165 mg). **Ejemplo 25A:** sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.04 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.77 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.72-5.61 (m, 1H), 4.98 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.65 (dd, $J=16.0, 5.2$ Hz, 1H), 3.14-3.07 (m, 4H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.82 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.49 (s, 3H); MS (ESI) 527.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Ejemplo 25B:** un sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.04 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.77 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.71-5.61 (m, 1H), 4.98 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.66 (dd, $J=15.6, 5.2$ Hz, 1H), 3.09 (s, 4H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.47-2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.49 (s, 3H); MS (ESI) 527.3

[0307] $[\text{M}+\text{H}]^+$. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el Ejemplo 25A y el Ejemplo 25B.

Intermedio 33

2-bromo-8-etil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ol

[0308]

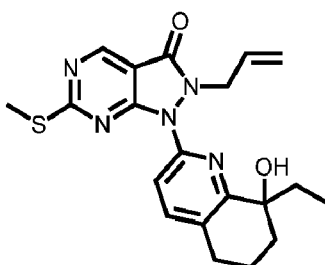


[0309] A una solución a 0 °C de 2-bromo-6,7-dihidroquinolin-8(5H)-ona (2,00 g, 8,88 mmol) en éter dietílico (40 mL) se añadió gota a gota 3,0 M EtMgBr en DEE (14,82 mL, 44,44 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla se dejó calentar hasta rt y se agitó durante 16 h. Tras completarse por TLC, la reacción se extinguió con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 10% EtOAc/éter de pet.) para obtener el Intermedio 33 (900 mg, 40%) como aceite amarillo pálido. MS (ESI) 256.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 34

2-alil-1-(8-etil-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0310]

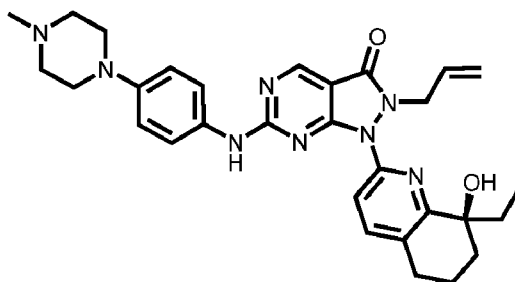


[0311] El Intermedio 34 se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 3 utilizando el Intermedio 1 y el Intermedio 33. MS (ESI) 398.0 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 26A**

(S)-2-alil-1-(8-etil-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

10 [0312]

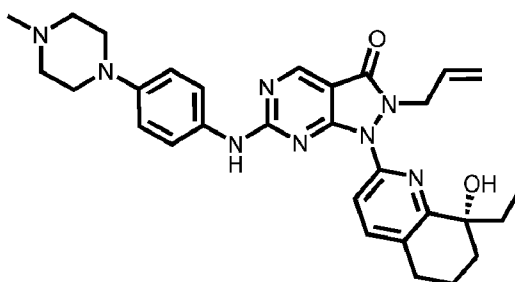


20

25 **Ejemplo 26B**

(R)-2-alil-1-(8-etil-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

30 [0313]



35

40

45 [0314] Los Ejemplos 26A y 26B se prepararon siguiendo un procedimiento descrito para los Ejemplos 2A y 2B usando el Intermedio 34 para dar 2-alil-1-(8-etil-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racémica (600 mg). Los enantiómeros se separaron por cromatografía SFC quiral (Chiral Pak AD-H, 35% (0,5% DEA en metanol)) para dar el Pico 1 (**Ejemplo 26A**, 160 mg) y el Pico 2 (**Ejemplo 26B**, 136 mg). **Ejemplo 26A**: sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.11 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 6.93 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.70-5.61 (m, 1H), 4.99 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.59 (dd, *J*=16, 5.6 Hz, 1H), 3.12-3.06 (m, 4H), 2.85-2.67 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.96-1.71 (m, 6H), 0.78 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); MS (ESI) 541.3 **Ejemplo 26B**: sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.11 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 6.93 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.70-5.61 (m, 1H), 4.99 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.59 (dd, *J*=16, 5.6 Hz, 1H), 3.12-3.06 (m, 4H), 2.85-2.67 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.96-1.71 (m, 6H), 0.78 (t, *J*=7.6 Hz, 3H). MS (ESI) 541.3 [M+H]⁺. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el **Ejemplo 26A** y el **Ejemplo 26B**.

50

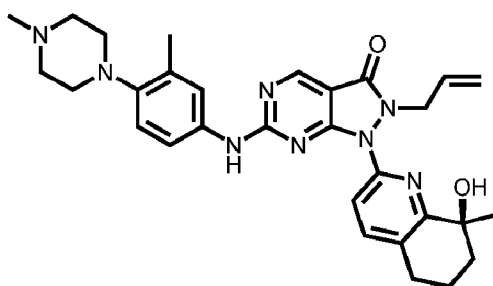
55

60 **Ejemplo 27A**

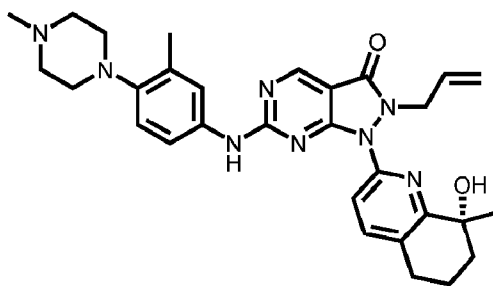
(S)-2-alil-1-(8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)-6-((3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0315]

65

**Ejemplo 27B**

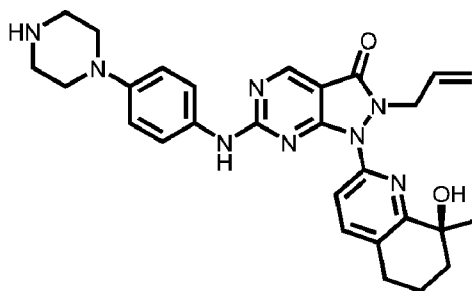
(R)-2-allyl-1-(8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)-6-((3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-3-ona

[0316]

[0317] Los **Ejemplos 27A** y **27B** se prepararon siguiendo un procedimiento descrito para los **Ejemplos 2A** y **2B** utilizando el **Intermedio 32** y 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina para dar 2-allyl-1-(8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)-6-((3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (800 mg). Los enantiómeros se separaron por cromatografía SFC quiral (Chiral Pak AD-H, 50% (0,5% DEA en metanol)) para dar el Pico 1 (**Ejemplo 27A**, 69 mg) y el Pico 2 (**Ejemplo 27B**, 68 mg). **Ejemplo 27A**: sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.12 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.39 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.71-5.61 (m, 1H), 4.98 (d, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 4.89 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 4.84-4.80 (m, 1H), 4.67-4.61 (m, 1H), 2.85-2.67 (m, 6H), 2.52-2.48 (m, 4H) 2.47 (s, 6H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.49 (s, 3H); MS (ESI) 541.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Ejemplo 27B**: sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.12 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.39 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.71-5.61 (m, 1H), 4.98 (d, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 4.89 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 4.84-4.80 (m, 1H), 4.67-4.61 (m, 1H), 2.85-2.67 (m, 6H), 2.52-2.48 (m, 4H), 2.25-2.24 (m, 6H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.49 (s, 3H); MS (ESI) 541.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el **Ejemplo 27A** y el **Ejemplo 27B**.

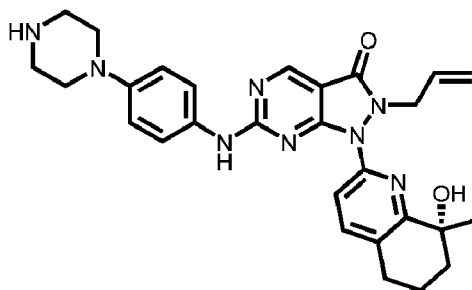
Ejemplo 28A

(S)-2-allyl-1-(8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)-6-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0318]**Ejemplo 28B**

(R)-2-alil-1-(8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)-6-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0319]



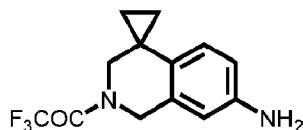
[0320] Etapa 1: Se sintetizó 2-alil-1-(8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)-6-((4-(2,2,2-trifluoroacetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona usando un procedimiento descrito para el **Ejemplo 9A** y el **Ejemplo 9B** usando el **Intermedio 32**. MS (ESI) 609.5 [M+H]⁺.

[0321] Etapa 2: A una solución a 0 °C de 2-alil-1-(8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)-6-((4-(2,2,2-trifluoroacetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3(2H)-ona (400 mg, 0,66 mmol) en MeOH (6 mL) se añadió K₂CO₃ (272 mg, 1,97 mmol). Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a rt durante 16 h. Tras completarse por TLC, la reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua (10 mL) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El sólido resultante se filtró y se secó al vacío para obtener 2-alil-1-(8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)-6-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3(2H)-ona racémica (260 mg). Los enantiómeros se separaron por cromatografía SFC quiral (Chiral Pak AD-n, 40% (0,5% DEA en metanol)) para dar el Pico 1 (**Ejemplo 28A**, 39 mg) y el Pico 2 (**Ejemplo 28B**, 33 mg). **Ejemplo 28A**: sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.10 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.56 (brs, 2H), 6.90 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.69-5.62 (m, 1H), 4.98 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.84-4.80 (m, 2H), 4.67-4.61 (m, 1H), 3.00-2.99 (m, 4H), 2.83-2.76 (m, 6H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.49 (s, 3H); MS (ESI) 513.3 [M+H]⁺. **Ejemplo 28B**: sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.09 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.90 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.71-5.621 (m, 1H), 4.98 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.84-4.81 (m, 2H), 4.67-4.62 (s, 1H), 3.01-2.99 (m, 4H), 2.84-2.74 (m, 6H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.49 (s, 3H); MS (ESI) 513.3 [M+H]⁺. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el **Ejemplo 28A** y el **Ejemplo 28B**.

Intermedio 35

1-(7'-amino-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-il)-2,2,2-trifluoroetano-1-ona

[0322]



[0323] Etapa 1: Se preparó 7'-nitro-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] según el documento US 7507748.

[0324] Etapa 2: A una solución agitada de 7'-nitro-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] (2,5 g, 12,25 mmol) en DCM (40 mL) se añadieron TEA (3,69 g, 36,75 mmol) y anhídrido trifluoroacético (3,08 g, 14,70 mmol) a 0°C. Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a rt 16 h. Tras completarse por TLC, la reacción se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con agua (100 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 10 % EtOAc/éter etílico) para obtener 2,2,2-trifluoro-1-(7'-nitro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-2'(3'H)-il)etan-1-ona (1,7 g, 46 %) como aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (dd, *J*=20.7 Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.13 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 5.04 (d, *J*=12.3 Hz, 2H), 3.74 (d, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.24-1.15 (m, 4H).

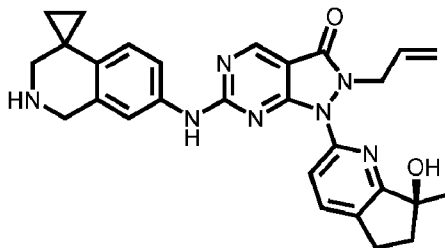
[0325] Etapa 3: A una solución agitada de 2,2,2-trifluoro-1-(7'-nitro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-2'(3'H)-il)etan-1-ona (1,7 g, 5,66 mmol) en EtOH (17 mL) se añadieron SnCl₂ (6,44 g, 33,99 mmol) y NH₄Cl (1,81 g, 33,99 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Tras completarse por TLC, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (50 mL), se basificó a pH=8 con NaHCO₃ sat y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el **Intermedio**

35 (1,4 g, 91 %) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) 270.9 [M+H]⁺.

Ejemplo 29A

5 (S)-2-alil-6-((2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino)-1-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

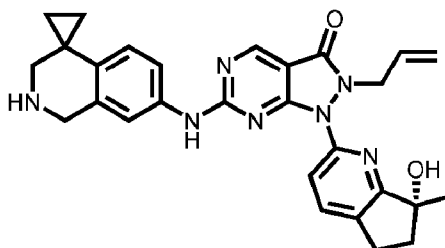
[0326]



Ejemplo 29B

25 (R)-2-alil-6-((2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino)-1-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0327]



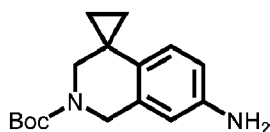
40 [0328] Etapa 1: 2-alil-1-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((2'-(2,2,2-trifluoroacetil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona se preparó siguiendo un procedimiento descrito para los **Ejemplos 9A y 9B** usando el **Intermedio 5** y el **Intermedio 35**. MS (ESI) 592.4 [M+H]⁺.

45 [0329] Etapa 2: A una solución a 0 °C de 2-alil-1-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((2'-(2,2,2-trifluoroacetil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (135 mg, 0.23 mmol) en MeOH (6 mL) se añadió K₂CO₃ (94 mg, 0.68 mmol). Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a rt durante 16 h. Tras completarse por TLC, la reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua (10 mL) al compuesto crudo y se agitó durante 10 minutos. El precipitado se filtró y se secó al vacío para obtener 2-alil-6-((2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino)-1-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (85 mg) como sólido blanquecino. Los enantiómeros se separaron por cromatografía SFC quiral (Chiral Pak IA, 45% (0,5% DEA en metanol)) para dar el Pico 1 (**Ejemplo 29A**, 30 mg) y el Pico 2 (**Ejemplo 29B**, 25 mg). **Ejemplo 29A**: sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 10.16 (brs, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.32 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.99 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.85 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 4.74 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J*=16.4 Hz, 6.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.87-2.72 (m, 3H), 2.13 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H), 0.88 (s, 2H), 0.77 (s, 2H). MS (ESI) 496.2 [M+H]⁺. **Ejemplo 29B**: sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 10.16 (brs, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.32 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.99 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.85 (d, *J*=18 Hz, 1H), 4.74 (d, *J*=14 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J*=16 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.84-2.67 (m, 3H), 2.13 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H), 0.88 (s, 2H), 0.77 (s, 2H). MS (ESI) 496.2 [M+H]⁺. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el **Ejemplo 29A** y el **Ejemplo 29B**.

Intermedio 36

7'-amino-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo

[0330]



5

[0331] Etapa 1: A una solución agitada de 7'-nitro-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] (14.63 g, 1,4 mmol) en 1,4-dioxano: Se añadió H₂O (45 mL, 2:1) 1 N NaOH (15 mL) a 0 °C. Después de 5 min, se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,7 mL, 16,91 mmol) a 0 °C, y la reacción se agitó a rt durante 2 h. La reacción se acidificó con KHSO₄ (pH: 2-3), después se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La mezcla cruda resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 20% EA/éter pet.) para obtener 7'-nitro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de *tert*-butilo (2,5 g, 56%) como sólido amarillo pálido. MS (LCMS) 249.0 [M-C₄H₁₀]⁺.

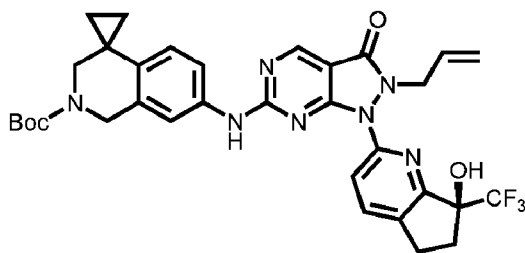
[0332] Etapa 2: A una solución agitada de 7'-nitro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 3,28 mmol) en EtOH (50 mL) se añadió SnCl₂ (3,74 g, 19,67 mmol) seguido de NH₄Cl (1,04 g, 19,67 mmol) a rt. La reacción se agitó a 70° C durante 1 h. Una vez completada por LCMS, la reacción bruta se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (50 mL) y se basificó con NaHCO₃ sat. (pH: 8-9). A continuación, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita y se extrajo con MeOH al 30%: DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener el **Intermedio 36** (615 mg, 93%) como un sólido blanquecino. MS (LCMS) 275.4 [M+H]⁺.

Intermedio 37A

(S)-7'-((2-alil-1-(7-hidroxi-7-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de *tert*-butilo

[0333]

30



35

40

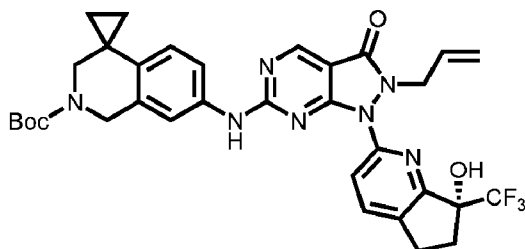
Intermedio 37B

(R)-7'-((2-alil-1-(7-hidroxi-7-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de *tert*-butilo

45

[0334]

50



55

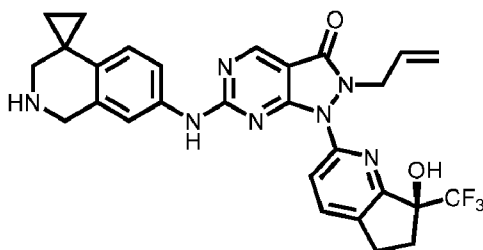
[0335] Los **Intermedios 37A** y **37B** se prepararon siguiendo un procedimiento descrito para los **Ejemplos 2A** y **2B** utilizando el **Intermedio 7** y el **Intermedio 36** para dar *tert*-butil-7'-((2-alil-1-(7-hidroxi-7-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato racémico (364 mg). Los enantiómeros se separaron por cromatografía SFC quiral (Chiralpak IC, 35 % Metanol) para dar el Pico 1 (**Intermedio 37A**, 140 mg) y el Pico 2 (**Intermedio 37B**, 135 mg). **Intermedio 37A**: sólido amarillo; MS (ESI) 650.5 [M+H]⁺. **Intermedio 37B**: sólido amarillo; MS (ESI) 650.5 [M+H]⁺. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para los **Intermedios 37A** y **37B**.

65

Ejemplo 30A

(S)-2-alil-6-((2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-7'-il)amino)-1-(7-hidroxi-7-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

5 [0336]



10

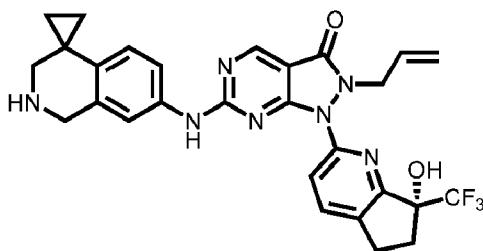
15

[0337] A una solución agitada del **Intermedio 37A** (140 mg, 0,22 mmol) en DCM (4 mL) se añadió HCl 2M en Et₂O (1 mL) a 0 °C. Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a rt durante 4 h. La reacción se concentró a presión reducida y se trituró con éter dietílico para obtener el **Ejemplo 30A** (60 mg, 50 %) como sal de HCl tras secarse a alto vacío. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.38 (brs, 1H), 9.39 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.47 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.70-5.60 (m, 1H), 4.97 (d, *J*=15.4 Hz, 1H), 4.81-4.77 (m, 2H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.43-4.33 (m, 2H), 3.26 (brs, 1H), 3.13-2.94 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.33-2.23 (s, 1H), 1.09 (s, 4H); MS (ESI) 550.5 [M+H]⁺.

20

25 **Ejemplo 30B**

[0338]



30

35

[0339] El **Ejemplo 30B** se preparó según el procedimiento para el **Ejemplo 30A** como una sal de clorhidrato. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.38 (brs, 1H), 9.4 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.47 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.70-5.60 (m, 1H), 4.97 (d, *J*=15.4 Hz, 1H), 4.81-4.77 (m, 2H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.43-4.33 (m, 2H), 3.26 (brs, 1H), 3.13-2.94 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.33-2.23 (s, 1H), 1.09 (s, 4H); MS (ESI) 550.5 [M+H]⁺. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el **Ejemplo 30A** y el **Ejemplo 30B**.

40

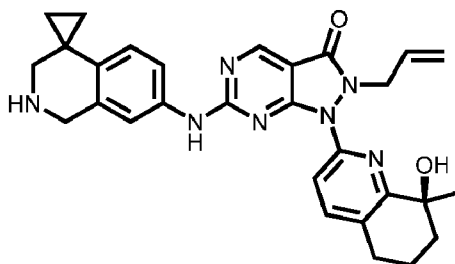
45

Ejemplo 31A

(S)-2-alil-6-((2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino)-1-(8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

50

[0340]



55

60

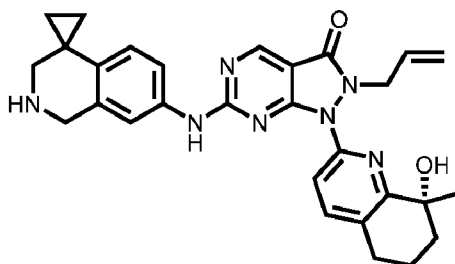
Ejemplo 31B

(R)-2-alil-6-((2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino)-1-(8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-

65

tetrahidroquinolin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0341]



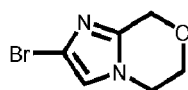
[0342] Etapa 1: Se preparó 2-alil-1-(8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)-6-((2'-(2,2,2-trifluoroacetyl)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (364 mg, 26 %) se preparó siguiendo un procedimiento descrito para los **Ejemplos 2A** y **2B** usando el **Intermedio 32** y el **Intermedio 35**. MS (ESI) 606.4 [M+H]⁺.

[0343] Etapa 2: A una solución agitada de 2-alil-1-(8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)-6-((2'-(2,2,2-trifluoroacetyl)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (400 mg, 0.66 mmol) en MeOH (12 mL) se añadió K₂CO₃ (183 mg, 1.32 mmol) y la reacción se agitó a rt durante 16 h. Tras completarse mediante TLC, se evaporó el disolvente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con MeOH al 10% en DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 2-alil-6-((2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino)-1-(8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (310 mg) como sólido amarillo pálido. Los enantiómeros se separaron por cromatografía SFC quiral (Chiralpak AD-H, (0,5% de isopropilamina en IPA)) para dar el Pico 1 (**Ejemplo 31A**, 120 mg) y el Pico 2 (**Ejemplo 31B**, 123 mg). **Ejemplo 31A**: sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.15 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.56 (br s, 1H), 7.30 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.71-5.61 (m, 1H), 4.99 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.90-4.81 (m, 3H), 4.67-4.62 (dd, *J*=16 Hz, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.86-2.66 (m, 4H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 0.88 (s, 2H), 0.78 (s, 2H); MS (ESI) 510.2 [M+H]⁺. **Ejemplo 31B**: sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.15 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.56 (br s, 1H), 7.30 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.70-5.63 (m, 1H), 4.99 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.89-4.80 (m, 3H), 4.67-4.62 (dd, *J*=16 Hz, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.86-2.74 (m, 4H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.73-1.71 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 0.88 (s, 2H), 0.78 (s, 2H); MS (ESI) 510.2 [M+H]⁺. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el **Ejemplo 31A** y el **Ejemplo 31B**.

Intermedio 38

2-bromo-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina

[0344]



[0345] Etapa 1: La 5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina se sintetizó según el procedimiento descrito en el documento WO 2016138821.

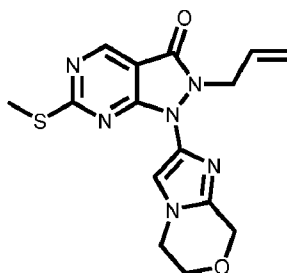
[0346] Etapa 2: A una solución agitada de 5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina (3 g, 24,16 mmol) en CH₃CN (30 mL), se añadió NBS (9,04 g, 50,80 mmol) por porciones a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Tras completarse por TLC, la reacción se concentró. La mezcla bruta se trituró con CCl₄ (5 x 30 mL), se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener 2,3-dibromo-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina (3 g, 44 %) como sólido blanco. MS (ESI) 281.1 [M+H]⁺.

[0347] Etapa 3: A una solución agitada de 2,3-dibromo-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina (500 mg, 1,76 mmol) en THF seco se añadió 1,6 M *i*PrMgCl (1,65 mL, 2,85 mmol) gota a gota a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Tras completarse por TLC, la reacción se extinguió con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, 3% MeOH/DCM) para obtener el **Intermedio 38** (280 mg, 77%) como sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 203.3 [M+H]⁺.

Intermedio 39

2-*alil*-1-(5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona

[0348]

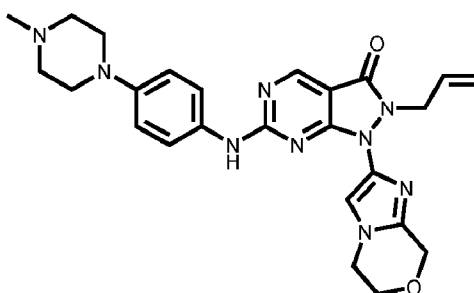


[0349] El **Intermedio 39** se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 3** utilizando el **Intermedio 1** y el **Intermedio 38**. La mezcla se desgasificó durante 20 min y después se calentó en el microondas a 100 °C durante 2 h. MS (ESI) 345.5 [M+H]⁺.

Ejemplo 32

2-*alil*-1-(5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona

[0350]

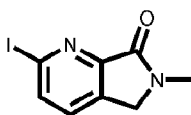


[0351] **Ejemplo 32** (5 mg) se preparó siguiendo el procedimiento descrito para los **Ejemplos 2A y 2B** usando el **Intermedio 39**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.94 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 6.86 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.73-5.71 (m, 1H), 5.11 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 5.03 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.10-4.05 (m, 4H), 3.06 (t, *J*=4.4 Hz, 4H), 2.50-2.42 (m, 4H), 2.21 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 488.2 [M+H]⁺.

Intermedio 40

2-iodo-6-metil-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-ona

[0352]



[0353] Etapa 1: A una solución agitada de 6-cloro-3-metilPicolinato de metilo (10 g, 54 mmol) en CH₃CN (50 mL) se añadió NaI (40 g, 270 mmol) seguido de TMS-Cl (36 mL, 270 mmol) a rt. La reacción se sometió a reflujo durante 8 h. Tras completarse por TLC, el disolvente se evaporó, el residuo se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 50% EtOAc/éter de pet.) para obtener ácido 6-yodo-3-metilPicolínico (8 g, 57 %) como sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.50 (br s, 1H), 7.72 (d, *J* = 3 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).

[0354] Etapa 2: A una solución agitada de ácido 6-yodo-3-metilPicolínico (8 g, 30 mmol) en MeOH (80 mL) se añadió H₂SO₄ (4,8 ml, 91 mmol) gota a gota a 0 °C. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a reflujo durante 12 h. Tras

completarse por TLC, se evaporó el disolvente, el residuo se diluyó con agua (100 mL). El pH se ajustó a 9 con NaHCO₃ saturado y la reacción se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, 20% EtOAc/éter de pet.) para obtener 6-yodo-3-metilPicolinato de metilo (7 g, 83 %) como sólido amarillo pálido. MS (ESI) 278.3 [M+H]⁺.

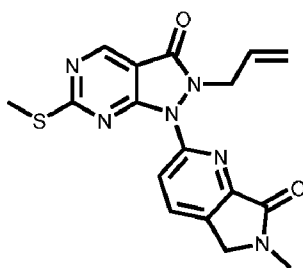
[0355] Etapa 3: A una solución agitada de 6-yodo-3-metilPicolinato de metilo (8,5 g, 30 mmol) en CCl₄ (100 mL), se añadió NBS (7,1 g, 39 mmol), AIBN (492 mg, 3 mmol). La reacción se calentó a 65 °C durante 16 h. Tras completarse por TLC, se evaporó el disolvente y el residuo se suspendió en agua (100 mL). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 15% EtOAc/éter de pet.) para obtener 3-(bromometil)-6-yodoPicolinato de metilo (4,31 g, 40%) como líquido marrón. MS (ESI) 356.1 [M+H]⁺.

[0356] Etapa 4: A una solución agitada a temperatura ambiente de 3-(bromometil)-6-yodoPicolinato de metilo (3 g, 8,4 mmol) en THF (10 mL) se añadió metilamina 2,0 M en THF (42 mL, 84 mmol). La reacción se agitó a rt durante 24 h. Tras completarse por TLC, se evaporó el disolvente y el residuo se diluyó con agua (30 mL). El precipitado resultante se filtró y se secó para obtener el **Intermedio 40** (1,3 g, 56 %) como sólido blanquecino. MS (ESI) 275.2 [M+H]⁺.

Intermedio 41

2-alil-1-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0357]

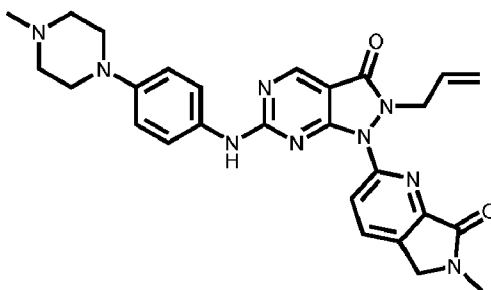


[0358] El **Intermedio 41** se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 3** utilizando el **Intermedio 1** y el **Intermedio 40**. La mezcla se desgasificó durante 20 min y después se calentó en el microondas a 100 °C durante 2 h. MS (ESI) 369.4 [M+H]⁺.

Ejemplo 33

2-alil-1-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0359]



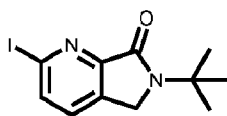
[0360] **Ejemplo 33** (150 mg) se preparó siguiendo el procedimiento descrito para los **Ejemplos 2A y 2B** usando el **Intermedio 41**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.11 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.33 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.58 (br s, 2H), 6.94 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.73-5.66 (m, 1H), 5.00 (d, *J*=10 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.63-4.61 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.11-3.09 (m, 4H), 2.47-2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); MS (ESI) 512.3 [M+H]⁺.

Intermedio 42

6-(terc-butil)-2-yodo-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-7-ona

[0361]

5



10 [0362] A una solución agitada a temperatura ambiente de 3-(bromometil)-6-yodopicolinato de metilo (500 mg, 1,4 mmol) en THF (5 mL), se añadió *tert*-butilamina (256 mg, 3,50 mmol). La reacción se agitó a rt durante 16 h. Tras completarse por TLC, se evaporó el disolvente y el residuo se diluyó con agua (30 mL). El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener el **Intermedio 42** (220 mg, 49 %) como sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.96 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 1.49 (s, 9H).

15

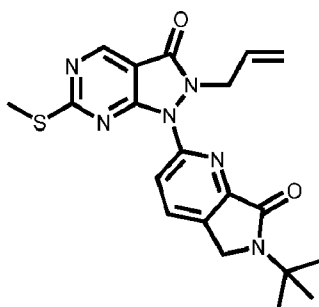
Intermedio 43

20 2-alil-1-(6-(*tert*-butilo)-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona

20

[0363]

25



30

35

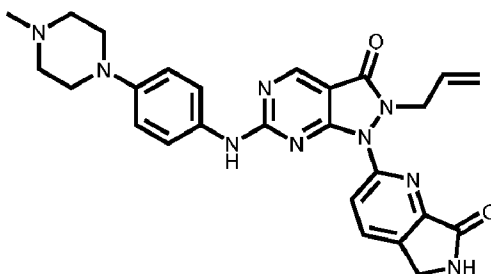
[0364] El **Intermedio 43** se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 3** utilizando el **Intermedio 1** y el **Intermedio 42**. La mezcla se desgasificó durante 20 min y después se calentó en el microondas a 100 °C durante 2 h. MS (ESI) 411.14 [M+H]⁺.

40 **Ejemplo 34**

2-alil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-(7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona

45 [0365]

50



55

60 [0366] Etapa 1: Se preparó 2-alil-1-(6-(*tert*-butil)-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona (150 mg) siguiendo un procedimiento descrito para los **Ejemplos 2A** y **2B** usando el **Intermedio 43**. MS (ESI) 554.0 [M+H]⁺.

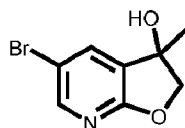
65 [0367] Etapa 2: A una solución agitada de 2-alil-1-(6-(*tert*-butil)-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona (150 mg, 7 .05 mmol) se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,7 mL) a 0 °C. Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a rt durante 2 h. Tras completarse por TLC, la reacción se neutralizó con NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa

(gradiente H₂O/CH₃CN) para obtener el **Ejemplo 34** (10 mg) como sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (br s, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.32 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.58 (br s, 2H), 6.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.74-5.67 (m, 1H), 5.01 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.80 (d, *J*=18.0 Hz, 1H), 4.63 (br s, 2H), 4.46 (br s, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.47-2.45 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); MS (ESI) 498.2 [M+H]⁺.

Intermedio 44

5-bromo-3-metil-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-3-ol

[0368]



[0369] Etapa 1: A una solución agitada de 2-hidroxiacetato de etilo (27,67 g, 266,14 mmol) en DME (200 mL) se añadió NaH al 60% (8,744 g, 380,2 mmol) a 0 °C por porciones. Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó durante 30 min. Se añadió 5-bromo-2-cloronicotinato de etilo (20 g, 76,04 mmol) y la reacción se sometió a reflujo durante 16 h. Tras completarse por TLC, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (150 mL). La mezcla se ajustó a pH 4 con ácido acético. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 30% EtOAc/éter de pet.) para obtener 5-bromo-3-oxo-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo (8,5 g, 30%) como sólido blanquecino. MS (ESI) 285.9 [M+H]⁺.

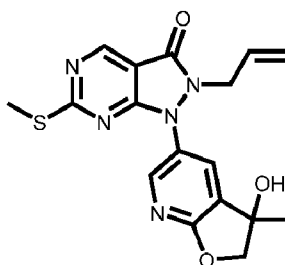
[0370] Etapa 2: Una mezcla de 5-bromo-3-oxo-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo (9 g, 31,57 mmol) y H₂SO₄ acuoso al 50% (90 mL) se calentó a 60 °C y se agitó durante 16 h. Tras completarse por TLC, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada (200 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 mL), salmuera (200 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 5-bromofuro[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona (4,5 g, 66 %) como sólido marrón pálido. MS (ESI) 213.8 [M+H]⁺.

[0371] Etapa 3: A una solución agitada de 5-bromofuro[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona (4 g, 18,77 mmol) en éter dietílico (40 mL) se añadió 3,0 M CH₃MgI en DEE (31 mL, 93,85 mmol) a 0°C. Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción se extinguió con NH₄Cl sat. (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 20% EtOAc/éter de pet.) para obtener el **Intermedio 44** (2,0 g, 46%) como sólido marrón. MS (ESI) 229.9 [M+H]⁺.

Intermedio 45

2-alil-1-(3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-5-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona

[0372]

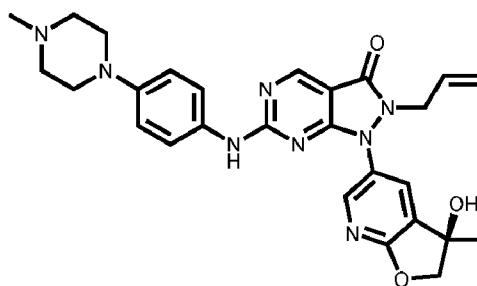


[0373] El **Intermedio 45** se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 3** utilizando el **Intermedio 1** y el **Intermedio 44**. La mezcla se desgaseificó durante 20 min y después se calentó en el microondas a 100 °C durante 6 h. MS (ESI) 372.4 [M+H]⁺.

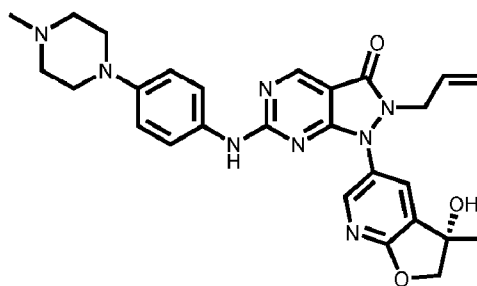
Ejemplo 35A

2-alil-1-(3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona

[0374]

**Ejemplo 35B**

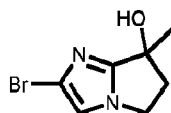
(S)-2-allyl-1-(3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-3-ona

[0375]

[0376] Los Ejemplos 35A y 35B se prepararon siguiendo un procedimiento descrito para los Ejemplos 2A y 2B usando el Intermedio 45 para dar 2-allyl-1-(3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racémica (150 mg). Los enantiómeros se separaron por cromatografía SFC quiral (Chiral Pak AD-H, (35,0% (0,5% de isopropilamina en IPA)) para dar el Pico 1 (**Ejemplo 35A**, 48 mg) y el Pico 2 (**Ejemplo 35B**, 46 mg). **Ejemplo 35A**: sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.30 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.18 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.49 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.73-5.64 (m, 1H), 5.11 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.23 (br s, 2H), 3.09-3.01 (m, 4H), 2.46-2.41 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.57 (s, 3H); MS (ESI) 515.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Ejemplo 35B**: sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.04 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.17 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.49 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.74-5.65 (m, 1H), 5.11 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.23 (br s, 2H), 3.09-3.01 (m, 4H), 2.47-2.39 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.57 (s, 3H); MS (ESI) 515.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el **Ejemplo 35A** y el **Ejemplo 35B**.

Intermedio 46

2-bromo-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-7-ol

[0377]

[0378] Etapa 1: La 5,6-dihidro-7H-pirrolo[1,2-a]imidazol-7-ona se preparó según la Publicación de EE. UU. N.º 2012/0214762.

[0379] Etapa 2: A una solución a 0 °C de 5,6-dihidro-7H-pirrolo[1,2-a]imidazol-7-ona (15 g, 123,0 mmol) en THF (150 mL) se añadió gota a gota 3M MeMgBr (49 mL, 147,0 mmol). Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a rt durante 5 h. Tras completarse por TLC, la reacción se extinguió con solución sat. de NH_4Cl a 0 °C. La mezcla se extrajo con MeOH/DCM al 10% (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2 , 3% MeOH/DCM) para obtener 7-metil-6,7-dihidro-5H-

pirrolo[1,2-*a*]imidazol-7-ol (5,1 g, 30%) como sólido amarillo. MS (ESI) 139.1 [M+H]⁺.

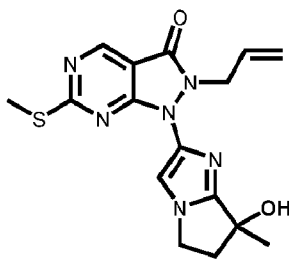
[0380] Etapa 3: A una solución a 0 °C de 7-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-7-ol (14 g, 0,101 mol) en DCM (140 mL) se añadió NaHCO₃ (0,111 mmol) y NBS (37,7 g, 0,212 mol) por partes durante 10 min. Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a rt durante 3 h. Tras completarse por TLC, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 3% MeOH/DCM) para obtener 2,3-dibromo-7-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-7-ol (7 g, 23 %) como sólido amarillo. MS (ESI) 296.8 [M+H]⁺.

[0381] Etapa 4: A 0 °C de 2,3-dibromo-7-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-7-ol (7 g, 23,7 mmol) en THF (70 mL), se añadió gota a gota 1,3 M *i-PrMgCl* en THF (29 mL, 37,9 mmol). Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a rt durante 2 h. Tras completarse por TLC, la reacción se extinguió con NH₄Cl sat. (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 3% MeOH/DCM) para obtener el **Intermedio 46** (3,5 g, 68%) como sólido blanquecino. MS (ESI) 217.3 [M+H]⁺.

Intermedio 47

2-*alil*-1-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona

[0382]

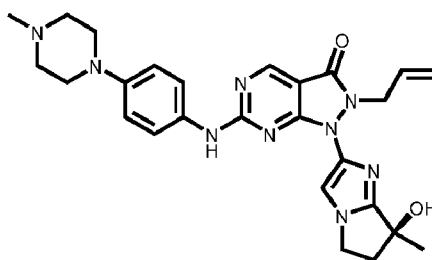


[0383] El **Intermedio 47** se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 3** utilizando el **Intermedio 1** y el **Intermedio 46**. MS (ESI) 359.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 36A

(*S*)-2-*alil*-1-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona

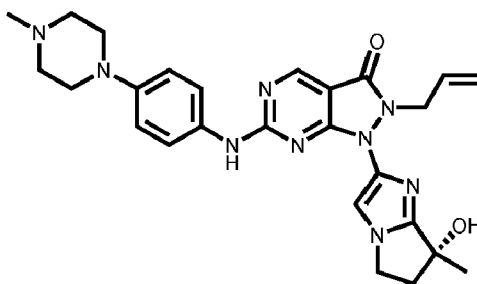
[0384]



Ejemplo 36B

(*R*)-2-*alil*-1-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3*H*-pirazolo [3,4-*d*]pirimidin-3-ona

[0385]

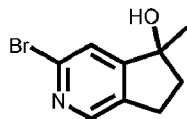


[0386] Los Ejemplos 36A y 36B se prepararon siguiendo un procedimiento descrito para los Ejemplos 2A y 2B usando el Intermedio 47 para dar 2-*alil*-1-(7-hidroxi-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racémica (250 mg). Los enantiómeros se separaron por cromatografía SFC quiral (Chiralpak OJ-H, 10,0% (0,5% DEA en etanol)) para dar el Pico 1 (Ejemplo 36A, 53 mg) y el Pico 2 (Ejemplo 36B, 66 mg). **Ejemplo 36A:** sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.92 (br s, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.50 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.85 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 5.75-5.68 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.10 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 5.02 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.12-4.02 (m, 2H) 3.05 (s, 4H), 2.44 (s, 1H) 2.43 (s, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.49 (s, 3H); MS (ESI) 502.2 [M+H]⁺. **Ejemplo 36B:** sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.92 (br s, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.50 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.85 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 5.75-5.68 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.10 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 5.02 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.46 (s, 1H), 2.45 (s, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.50 (s, 3H); MS (ESI) 502.3 [M+H]⁺. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el Ejemplo 36A y el Ejemplo 36B.

Intermedio 48

3-bromo-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-5-ol

[0387]



[0388] Etapa 1: La 3-amino-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-5-ona se preparó según Sakairi, M., *Arzneimittel Forschung*, 62(11), 537-544; 2012.

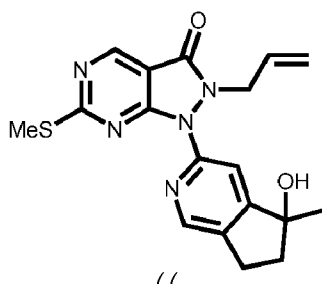
[0389] Etapa 2: A una solución a 0°C de 3-amino-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-5-ona (200 mg, 1,34 mmol) en dibrometano (2 mL) se añadió CuBr₂ (0,149 g, 0,668 mmol) en porciones. A continuación, se añadió gota a gota nitrito de isoamilo (0,179 g, 1,49 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta rt y se agitó durante 16 h. La reacción se extinguió con agua (50 mL), se basificó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 30% EtOAc/éter de pet.) para obtener 3-bromo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-5-ona (60 mg, 21%) como sólido marrón. MS (ESI) 212.3 [M+H]⁺.

[0390] Etapa 3: A una solución a 0 °C de 3-bromo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-5-ona (50 mg, 0,23 mmol.) en Et₂O (2 mL) se añadió 3,0 M MeMgBr en Et₂O (0,4 mL, 1,15 mmol.). Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a rt durante 16 h. Tras completarse por TLC, la reacción se vertió en agua helada (15 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, 30% EtOAc/éter de pet.) para obtener el Intermedio 48 (15 mg, 28 %) como sólido marrón. MS (ESI) 228.4 [M+H]⁺.

Intermedio 49

2-*alil*-1-(5-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0391]

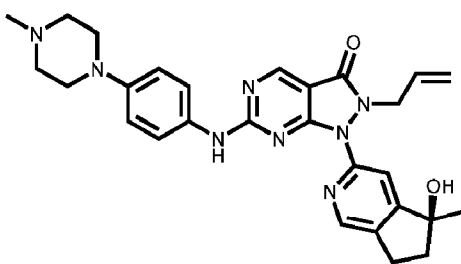


[0392] El **Intermedio 49** se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 3** utilizando el **Intermedio 1** y el **Intermedio 48**. MS (ESI) 370.4 [M+H]⁺.

Ejemplo 37A

(S)-2-alil-1-(5-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

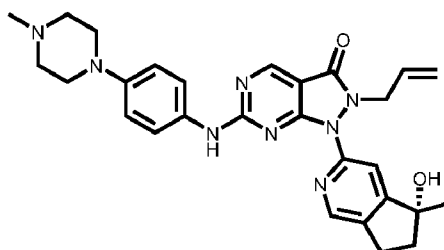
[0393]



Ejemplo 37B

(R)-2-alil-1-(5-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0394]

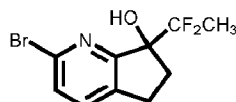


[0395] Los **Ejemplos 37A** y **37B** se prepararon siguiendo un procedimiento descrito para los **Ejemplos 9A** y **9B** usando el **Intermedio 49** para dar 2-alil-1-(5-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racémica (25 mg). Los enantiómeros se separaron por cromatografía SFC quiral (Chiralpak AD-H 20,0% (0,5% DEA en metanol)) para dar el Pico 1 (**Ejemplo 37A**, 10 mg) y el Pico 2 (**Ejemplo 37B**, 10 mg). **Ejemplo 37A**: sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.14 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.58 (br s, 2H), 6.93 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.70-5.61 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.02 (d, *J*=10 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.65-4.45 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 4H), 3.02-2.81 (m, 2H), 2.46-2.43 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H); MS (ESI) 513.4 [M+H]⁺. **Ejemplo 37B**: sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.14 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.58 (br s, 2H), 6.93 (d, *J*=12.4 Hz, 2H), 5.70-5.61 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.02 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.65-4.45 (m, 2H), 3.08-3.06 (m, 4H), 3.04-2.81 (m, 2H), 2.46-2.43 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H); MS (ESI) 513.7 [M+H]⁺. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el **Ejemplo 37A** y el **Ejemplo 37B**.

Intermedio 50

2-bromo-7-(1,1-difluoroetil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ol

[0396]



[0397] Etapa 1: A una solución agitada de 2-bromo-5,6-dihidro-7*H*-ciclopenta[b]piridin-7-ona (5 g, 23,58 mmol) en THF

(50 mL) se añadió *i*PrMgCl 0,5 M en THF (70,7 mL, 35,37 mmol) gota a gota a 0 °C. La reacción se agitó a rt durante 16 h. Una vez completada, la reacción se enfrió a 0 °C y se extinguió con NH₄Cl sat. (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 15% EtOAc/Hexanos) para obtener 2-bromo-7-(prop-1-en-2-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ol (1,7 g, 28%) como líquido amarillo. MS (ESI) 254.1 [M+H]⁺.

[0398] Etapa 2: A una solución agitada de 2-bromo-7-(prop-1-en-2-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ol (2,5 g, 9,82 mmol) en THF (25 mL) se añadió NaH al 60 % (590 mg, 14,76 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min. y anhídrido acético (1,39 mL, 14,76 mmol) gota a gota a 0 °C. La reacción se agitó a rt durante 16 h. Tras completarse por TLC, la reacción se extinguió con agua helada y se extrajo EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (alúmina neutra, 10% EtOAc/éter etílico) para obtener acetato de 2-bromo-7-(prop-1-en-2-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ilo (1,7 g, 58%) como líquido amarillo. MS (ESI) 296.0 [M+H]⁺.

[0399] Etapa 3: Se purgó gas ozono a través de una solución agitada de acetato de 2-bromo-7-(prop-1-en-2-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ilo (3,4 g, 11,5 mmol) en MeOH (40 mL) a -78 °C durante 30 min. Tras completarse por TLC, la reacción se extinguió con 1 mL de dimetilsulfuro a -78 °C y se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua (100 mL) y EtOAc (200 mL). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida para obtener acetato de 7-acetil-2-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ilo (2,1 g, 61%) como sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 298.1 [M+H]⁺.

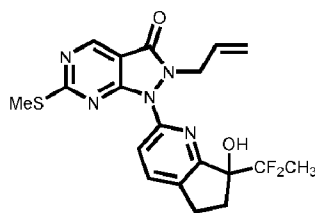
[0400] Etapa 4: En un tubo sellado, al acetato de 7-acetil-2-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ilo (800 mg, 2,69 mmol) se añadió DAST (8,9 mL, 67,34 mmol) y la reacción se agitó a rt durante 2 días. Una vez completada, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a hielo picado y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 50 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 10% EtOAc/Hexanos) para obtener acetato de 2-bromo-7-(1,1-difluoroetil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ilo (85 mg, 10%) como aceite marrón. MS (ESI) 320.1 [M+H]⁺.

[0401] Etapa 5: A una solución agitada de acetato de 2-bromo-7-(1,1-difluoroetil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ilo (300 mg, 0,937 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió K₂CO₃ (259 mg, 1,88 mmol) a 0 °C. Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a rt durante 3 h. Una vez completada por TLC, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para obtener (2-bromo-7-(1,1-difluoroetil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ol (230 mg, 0,83 mmol, 88%) como líquido marrón. MS (ESI) 278.0 [M+H]⁺.

Intermedio 51

2-alil-1-(7-(1,1-difluoroetil)-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

[0402]

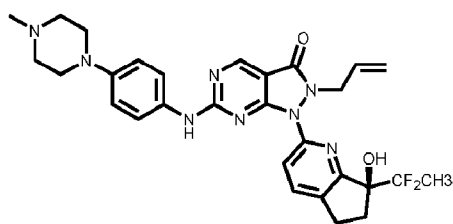


[0403] El Intermedio 51 se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 3 utilizando el Intermedio 1 y el Intermedio 50. MS (ESI) 420.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 38A

(*S*)-2-alil-1-(7-(1,1-difluoroetil)-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

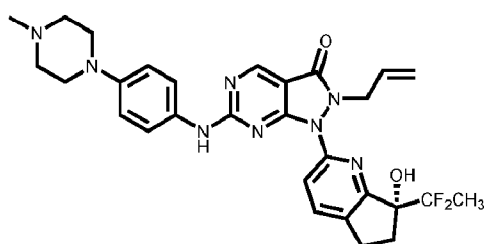
[0404]



5

10 **Ejemplo 38B**

(R)-2-allyl-1-(7-(1,1-difluoroetil)-7-hidroxi-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

15 **[0405]**

20

25

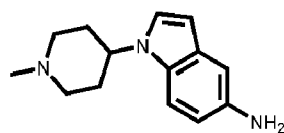
[0406] Los **Ejemplos 38A y 38B** se prepararon siguiendo un procedimiento descrito para los **Ejemplos 9A y 9B** usando el **Intermedio 51** para dar 2-allyl-1-(7-(1,1-difluoroetil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (105 mg). Los enantiómeros se separaron por cromatografía SFC quiral (Chiral Pak AD-H, (30,0% (0,5% DEA en MeOH))) para dar el Pico 1 (**Ejemplo 38A**, 10 mg) y el Pico 2 (**Ejemplo 38B**, 20 mg). **Ejemplo 38A:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.03 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.92 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.6-5.62 (m, 1H), 4.99 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.86-4.77 (m, 2H), 4.5 (m, 1H), 3.09 (s, 5H), 3.01-2.99 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.50-2.46 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.92 (t, $J=19.6$ Hz, 3H); MS (ESI) 563.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Ejemplo 38B:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.03 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.92 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.66-5.64 (m, 1H), 5.00-4.97 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.85-4.81 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 3.09-2.86 (m, 5H), 2.89-2.88 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.92 (t, $J=19.6$ Hz, 3H); MS (ESI) 563.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el **Ejemplo 38A** y el **Ejemplo 38B**.

30

35

40 **Intermedio 52**

1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-amina

45 **[0407]**

50

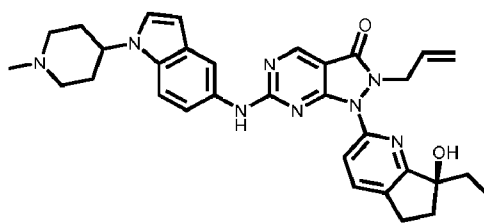
[0408] El **Intermedio 52** se preparó siguiendo un procedimiento descrito en el documento EP 2141163. MS (ESI) 230.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

55 **Ejemplo 39A**

(S)-2-allyl-1-(7-etil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

60 **[0409]**

65



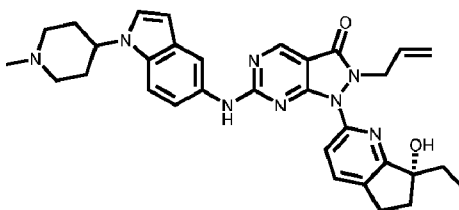
5

10

Ejemplo 39B

(R)-2-allyl-1-(7-etil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

15

[0410]

20

25

[0411] Los Ejemplos 39A y 39B se prepararon siguiendo un procedimiento descrito para los Ejemplos 9A y 9B usando el Intermedio 17 y el Intermedio 52 para dar 2-allyl-1-(7-etil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (240 mg). Los enantiómeros se separaron por cromatografía SFC quiral (Chiral Pak AD-H, (30,0% (0,5% DEA en MeOH))) para dar el Pico 1 (Ejemplo 39A, 69 mg) y el Pico 2 (Ejemplo 39B, 67 mg). **Ejemplo 39A:** sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.21 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.90 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 1H), 6.43 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 5.73-5.63 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.01-2.89 (m, 3H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.24-2.12 (m, 3H), 2.03-1.86 (m, 6H), 1.73-1.68 (m, 1H), 0.87 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); MS (ESI) 565.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Ejemplo 39B:** sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.21 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.90 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 1H), 6.43 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.00-2.89 (m, 3H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.24-2.12 (m, 6H), 2.03-1.86 (m, 6H), 1.73-1.68 (m, 1H), 0.87 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); MS (ESI) 565.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el Ejemplo 39A y el Ejemplo 39B.

30

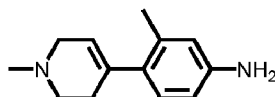
35

40

Intermedio 53

3-metil-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)anilina

45

[0412]

50

[0413] El Intermedio 53 se preparó siguiendo un procedimiento análogo descrito en la Publicación WO nº 2014/134308. MS (ESI) 203.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

55

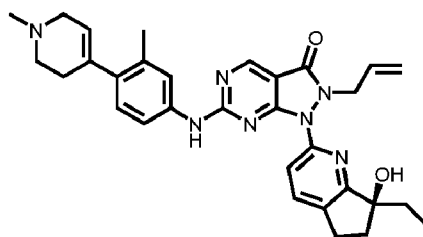
Ejemplo 40A

(S)-2-allyl-1-(7-etil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((3-metil-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

60

[0414]

65



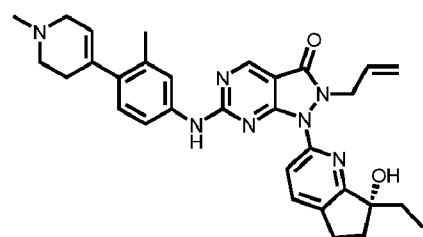
5

10

Ejemplo 40B

(R)-2-allyl-1-(7-etil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((3-metil-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

15

[0415]

20

25

[0416] Los **Ejemplos 40A y 40B** se prepararon siguiendo un procedimiento descrito para los **Ejemplos 9A y 9B** usando el **Intermedio 17** y el **Intermedio 53** para dar 2-allyl-1-(7-etil-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((3-metil-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (217 mg). Los enantiómeros se separaron por cromatografía SFC quiral (Chiral Pak AD-H, (30,0% (0,5% DEA en MeOH)) para dar el Pico 1 (**Ejemplo 40A**, 35 mg) y el Pico 2 (**Ejemplo 40B**, 33 mg). **Ejemplo 40A**: sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.20 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.65 (brs, 1H), 7.45 (dd, $J=8.4$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.51-5.50 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.74-4.59 (m, 2H), 2.97-2.95 (m, 3H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 9H), 2.01-1.69 (m, 3H), 0.86 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); MS (ESI) 538.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Ejemplo 40B**: sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.20 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.65 (brs, 1H), 7.45 (dd, $J=8.4$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.51-5.50 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.74-4.59 (m, 2H), 2.97-2.95 (m, 3H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 9H), 2.01-1.69 (m, 3H), 0.86 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); MS (ESI) 538.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el **Ejemplo 40A** y el **Ejemplo 40B**.

30

35

40

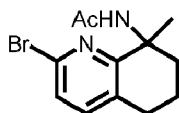
Intermedio 54

45

N-(2-bromo-8-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)acetamida

[0417]

50



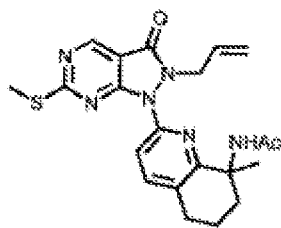
[0418] A una solución agitada del **Intermedio 31** (250 mg, 1,037 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se añadió ácido clorosulfónico (0,2 mL) a rt y se agitó durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida, se diluyó en agua (10 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. La reacción anterior se repitió 3 x escala 250 mg. Los residuos combinados se purificaron mediante cromatografía flash (SiO_2 , 40% EtOAc/éter de pet.) para obtener el **Intermedio 54** (480 mg, 41%) como sólido blanquecino. MS (ESI) 283.1 $[\text{M}+1]^+$.

55

60

Intermedio 55

65

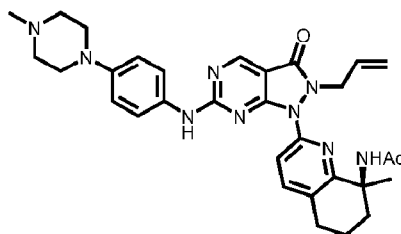


[0419] El **Intermedio 55** se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 3** utilizando el **Intermedio 1** y el **Intermedio 54**. MS (ESI) 425.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 41A

(S)-N-(2-(2-allyl-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)acetamida

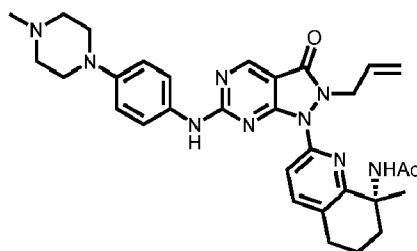
[0420]



Ejemplo 41B

(R)-N-(2-(2-allyl-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)acetamida

[0421]

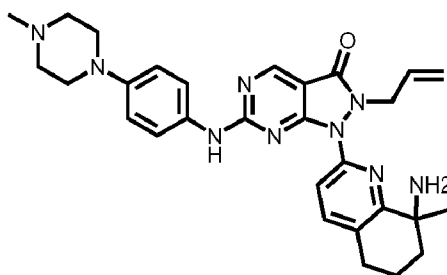


[0422] Los **Ejemplos 41A** y **41B** se prepararon siguiendo un procedimiento descrito para los **Ejemplos 9A** y **9B** usando el **Intermedio 17** y el **Intermedio 55** para dar N-(2-(2-allyl-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)acetamida racémica (220 mg). Los enantiómeros se separaron por cromatografía SFC quiral (Chiralpak IC, (40,0% (0,5% DEA en MeOH)) para dar el Pico 1 (**Ejemplo 41A**, 70 mg) y el Pico 2 (**Ejemplo 41B**, 50 mg). **Ejemplo 41A**: sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.12 (brs, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=8.0 Hz, 3H), 6.96 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.60-5.55 (m, 1H), 4.97 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.87 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.53-4.51 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.93-2.76 (m, 6H), 2.68-2.58 (m, 4H), 1.86-1.68 (m, 6H), 1.40 (s, 3H); MS (ESI) 568.2 [M+H]⁺. **Ejemplo 41B**: sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.12 (brs, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=8.0 Hz, 3H), 6.92 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.60-5.55 (m, 1H), 4.97 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.87 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 3.10 (s, 4H), 2.79 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.47-2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.84-1.68 (m, 6H), 1.40 (s, 3H); MS (ESI) 568.2 [M+H]⁺. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente para el **Ejemplo 41A** y el **Ejemplo 41B**.

Ejemplo 42

2-allyl-1-(8-amino-8-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

[0423]

5
10

[0424] A una solución agitada de *N*-(2-(2-allyl-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)acetamida (500 mg, 0,881 mmol) en un tubo de presión se añadió 1,4-dioxano (10 mL) y HCl 6M (10 mL). La reacción se calentó a 100°C durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el pH se ajustó a 8 con NaOH 1 M. La mezcla se extrajo con MeOH:DCM al 10% (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía HPLC (C18, agua/CH₃CN) para obtener el **Ejemplo 42** (90 mg, 19%) como sólido amarillo pálido. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.15 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.74 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.65-7.52 (m, 3H), 6.92 (d, *J*=9.3 Hz, 2H), 5.76-5.60 (m, 1H), 5.00 (d, *J*=10.2 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=17.1 Hz, 1H), 4.74-4.60 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 4H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.90-1.75 (m, 6H), 1.35 (s, 3H); MS (ESI) 526.2 [M+H]⁺.

Procedimiento A

25

Ensayo de unión a Weel

[0425] Se determinó la quinasa Wee 1 mediante un ensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET). En placas de 384 pocillos, la quinasa Wee1 (concentración final de 2 nM) se mezcló con el trazador 178 marcado con AlexaFluor (concentración final de 50 nM, *K*_d = 24 nM), el anticuerpo Eu-anti-GST (concentración final de 2 nM) y, a continuación, el inhibidor (de 0,003 a 10 micromolar) en un volumen final de 16 µl de tampón de quinasa (50 mM HEPES pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA). La placa se agitó durante 30 segundos, se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente y se registró en el lector de placas de fluorescencia. Los resultados figuran en la Tabla 1.

Procedimiento B

Ensayo de proliferación celular H23

[0426] Las células H23[ATCC (CRL-5800™)] se cultivaron y mantuvieron en medio RPMI-1640 con 10% de FBS y 1% de penicilina-estreptomicina. Las células se trataron con compuestos diluidos en DMSO y con diluciones seriadas de 9 puntos y 5 veces. Las placas se colocaron a 37 °C, 5% CO₂ para incubarlas durante 4 días. Antes de revelarlas añadiendo 100 µL de reactivo CellTiter-Glo (Promega) a la placa de ensayo, las placas se agitaron brevemente durante 2 minutos y se dejaron incubar a RT durante 10 minutos. Las placas se leen con un lector de placas M5e según el protocolo CellTiter-Glo. Se utiliza el software GraphPad Prism para obtener los valores IC₅₀. Los resultados figuran en la Tabla 1.

45

50

55

60

65

Tabla 1. Datos enzimáticos y celulares Wee1

[0427]

	Núm. de ejemplo	Enzimática de Wee1 (nM)	H23 (nM)
5	AZD1775	A	B
	1A	A	C
10	1B	A	
	2A	A	C
15	2B	A	B
	3A	A	C
	3B	A	B
20	4A	A	C
	4B	A	C
25	5A	--	C
	5B	--	B
	6A	--	C
30	6B	--	B
	7	A	C

35

40

45

50

55

60

65

(Continuación)

	Núm. de ejemplo	Enzimática de Wee1 (nM)	H23 (nM)
5	8	A	B
	9A	A	B
	9B	A	B
10	10A	A	B
	10B	A	B
	11A	A	C
15	11B	A	B
	12A	A	B
	12B	A	A
20	13A	--	B
	13B	--	A
25	14	--	B
	15A	A	C
	15B	A	B
30	16A	--	B
	16B	A	B
35	17A	--	B
	17B	--	B
	18A	--	B
40	18B	--	B
	19A	--	C
	19B	--	B
45	20A	--	C
	20B	--	B
50	21A	A	C
	21B	A	B
	22A	B	C
55	22B	A	B
	23A	--	B
	23B	--	A
60	24A	--	B
	24B	--	B
65	25A	A	B

ES 3 024 692 T3

(Continuación)

	Núm. de ejemplo	Enzimática de Wee1 (nM)	H23 (nM)
5	25B	A	B
	26A	A	C
	26B	A	A
10	27A	A	B
	27B	A	B
	28A	--	B
15	28B	--	B
	30A	A	B
	30B	A	B
20	31A	--	A
	31B	--	A
25	32	B	C
	33	B	C
	34	A	--
30	35A	B	C
	35B	B	C
	36A	B	C
35	36B	C	C
	37A	--	C
	37B	--	C
40	38A	--	C
	38B	--	B
45	39A	--	B
	39B	--	B
	40A	--	B
50	40B	--	A
	41A	--	C
55	41B	--	C

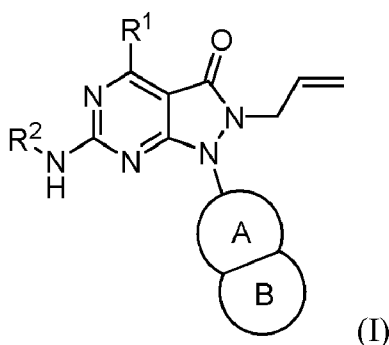
Para IC₅₀ enzimática de WEE1: A = una única IC₅₀ ≤10 nM; B = una única IC₅₀ >10 nM y < 100 nM; C = una única IC₅₀ ≥100 nM. Para H23 CTG IC₅₀: A = una única IC₅₀ ≤ 100 nM; B = una única IC₅₀ >100 nM y < 1000 nM; C = una única IC₅₀ ≥1000 nM.

60

65

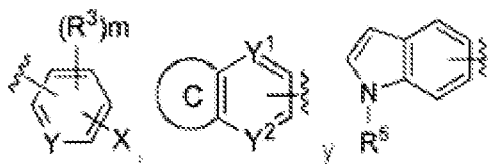
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tenga la estructura:



donde:

R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, halógeno y un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;
 El anillo A se selecciona del grupo formado por un fenilo sustituido o no sustituido y un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros sustituido o no sustituido;
 El anillo B se selecciona del grupo formado por un carbociclilo monocíclico de 5-7 miembros sustituido o no sustituido y un heterociclilo monocíclico de 5-7 miembros sustituido o no sustituido;
 R² se selecciona del grupo formado por



m es 0, 1, 2 ó 3;

R³ se selecciona del grupo formado por halógeno y un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

X se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido, una amina(alquilo C₁-C₆) sustituida o no sustituida, una -NH-(CH₂)₁₋₆-amina sustituida o no sustituida, una amina monosustituida, una amina di-sustituida, un amino, un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un cicloalcoxi C₃-C₆ sustituido o no sustituido, un (alquilo C₁-C₆)acilo sustituido o no sustituido, un C-amido sustituido o no sustituido, un N-amido sustituido o no sustituido, un C-carboxi sustituido o no sustituido, un O-carboxi sustituido o no sustituido, un O-carbamilo sustituido o no sustituido y un N-carbamilo sustituido o no sustituido;

X es CH o N;

Y¹ es CR^{4A} o N;

Y² es CR^{4B} o N;

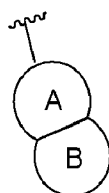
El anillo C se selecciona del grupo formado por un arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico de 5-10 miembros sustituido o no sustituido, un carbociclilo monocíclico de 5-7 miembros sustituido o no sustituido, un heterociclilo monocíclico de 5-7 miembros sustituido o no sustituido y un heterociclilo bicíclico de 7-10 miembros sustituido o no sustituido;

R^{4A} y R^{4B} se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, halógeno y un alquilo C₁₋₄ no sustituido; y

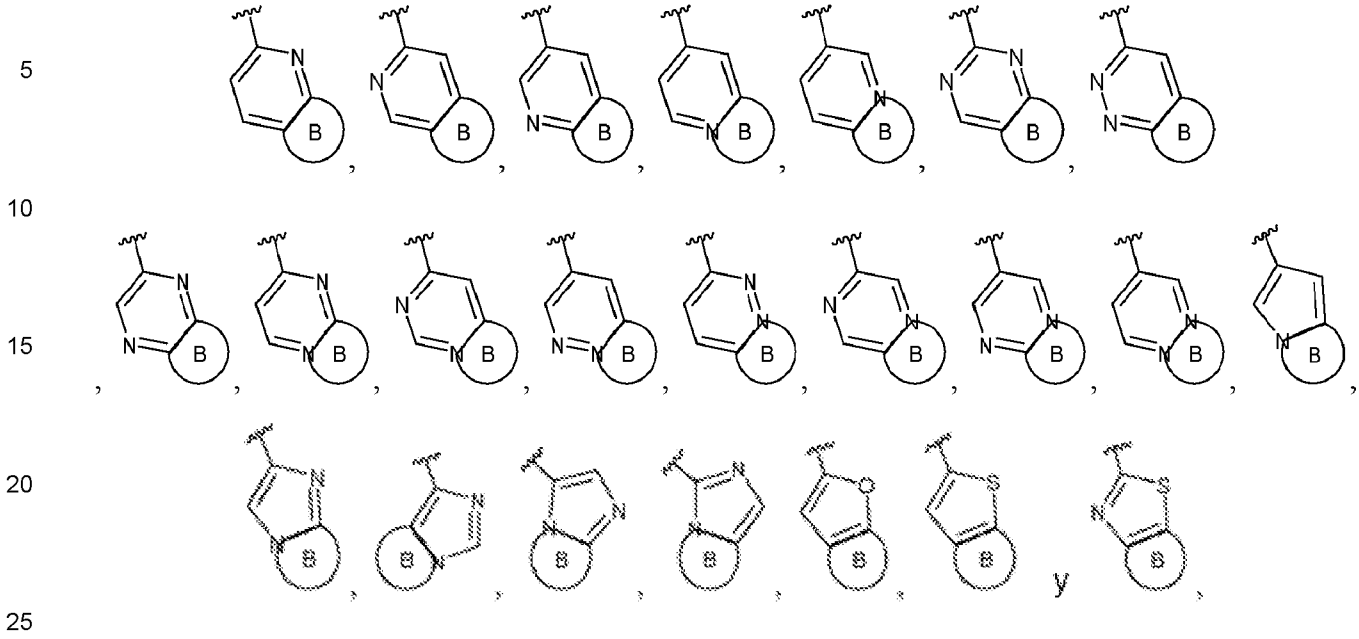
R⁵ es un heterociclilo monocíclico de 5-7 miembros sustituido o no sustituido.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, en el que R¹ es hidrógeno.

3. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-2, en el que el anillo A es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros sustituido o no sustituido; o en el que



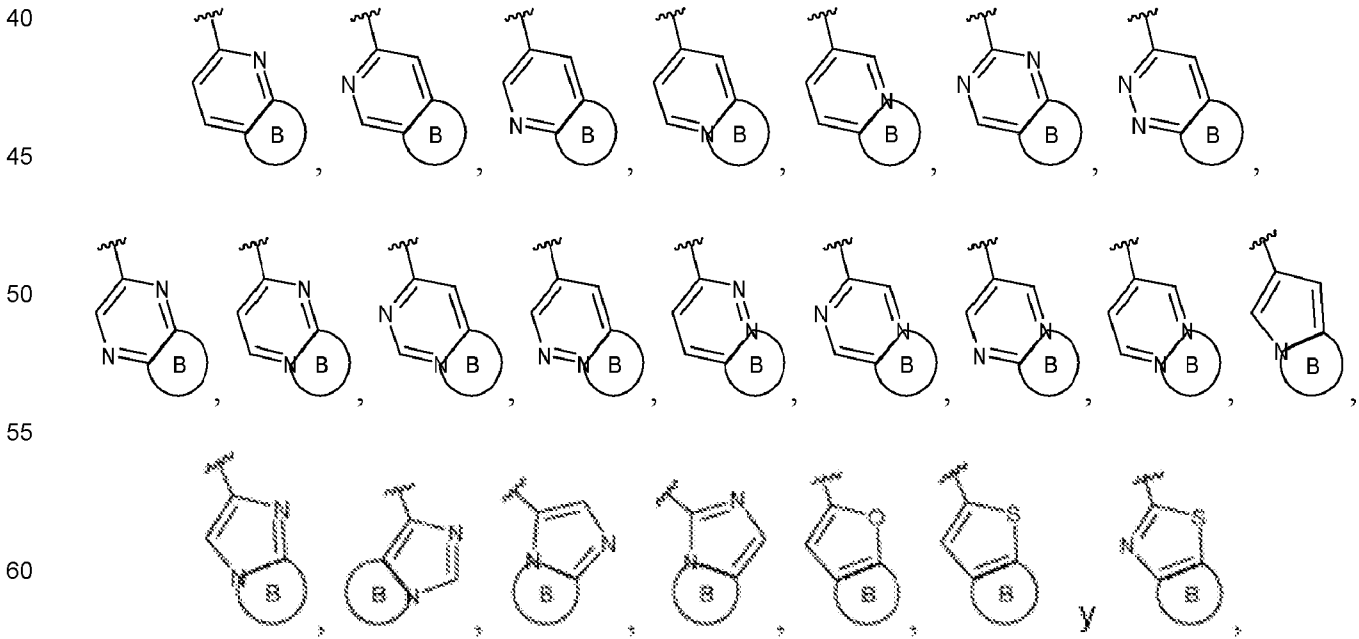
se selecciona del grupo formado por:



en el que cada uno de los grupos mencionados está sustituido o no sustituido; o en el que el anillo A es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros no sustituido; o en el que



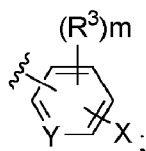
se selecciona del grupo formado por:



65 en el que cada uno de los grupos mencionados no está sustituido.

4. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, en el que el anillo B es un carbociclilo monocíclico de 5-7 miembros sustituido o no sustituido; o en el que el anillo B es un carbociclilo monocíclico de 5 miembros sustituido o no sustituido; o en el que el anillo B es un carbociclilo monocíclico de 5-7 miembros sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por fluoro, hidroxilo, amino, un -NHC(O)alquilo C₁-C₆ no sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ no sustituido y un alquilo C₁-C₆ no sustituido; o en el que el anillo B es un carbociclilo monocíclico de 5 miembros sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fluoro, hidroxilo, amino, un -NHC(O)alquilo C₁-C₆ no sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ no sustituido y un alquilo C₁-C₆ no sustituido.

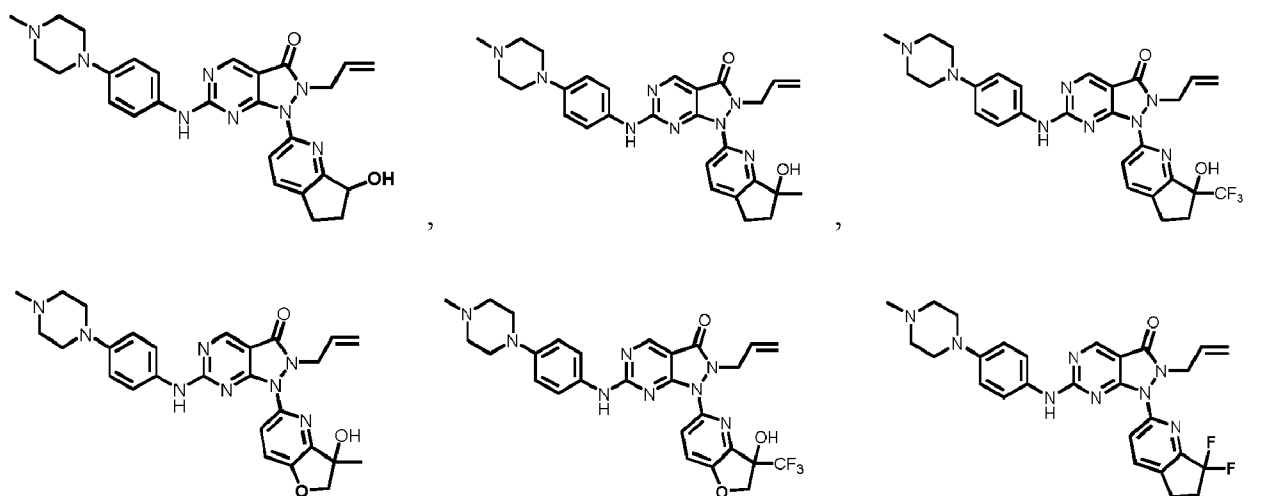
5. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, en el que R² es

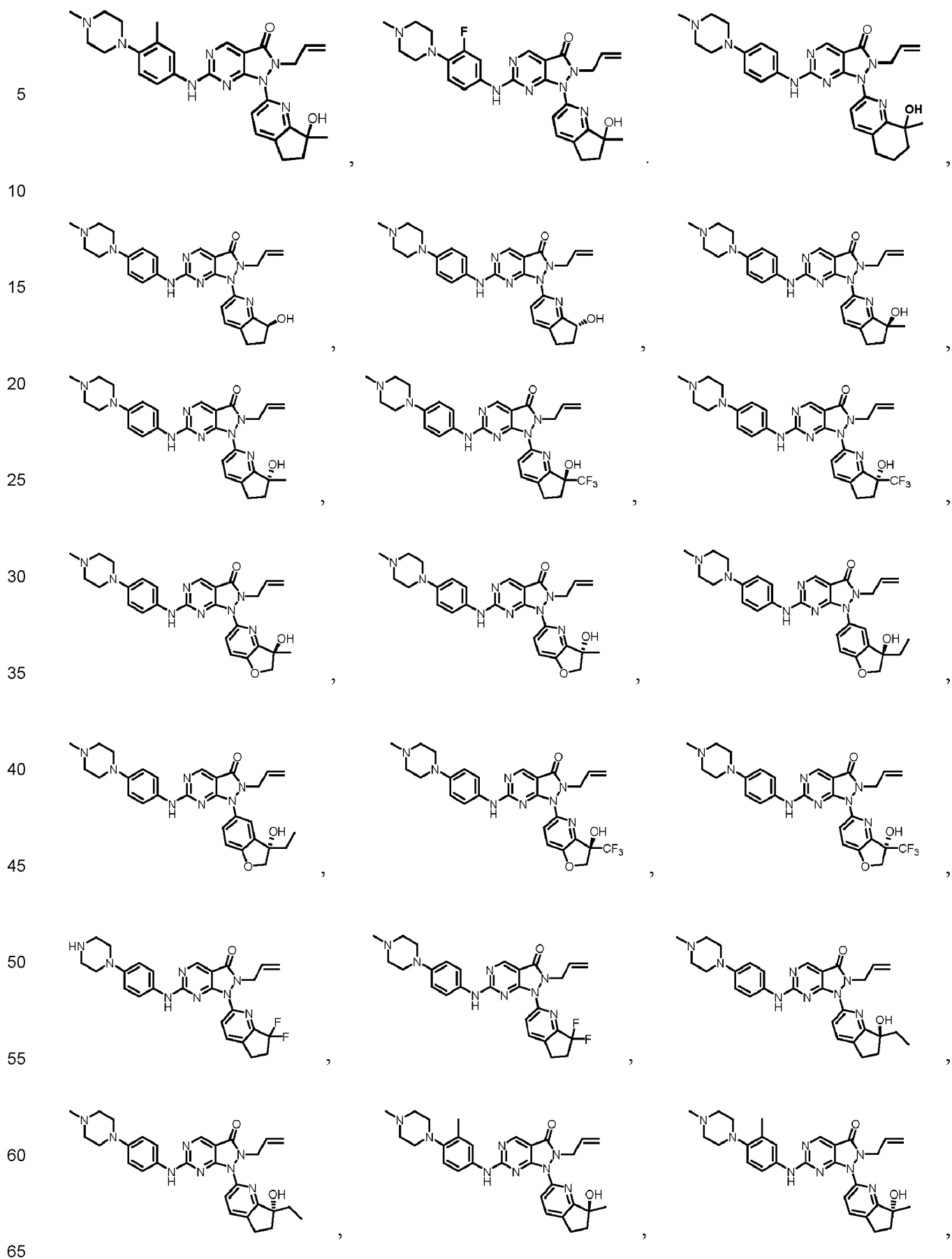


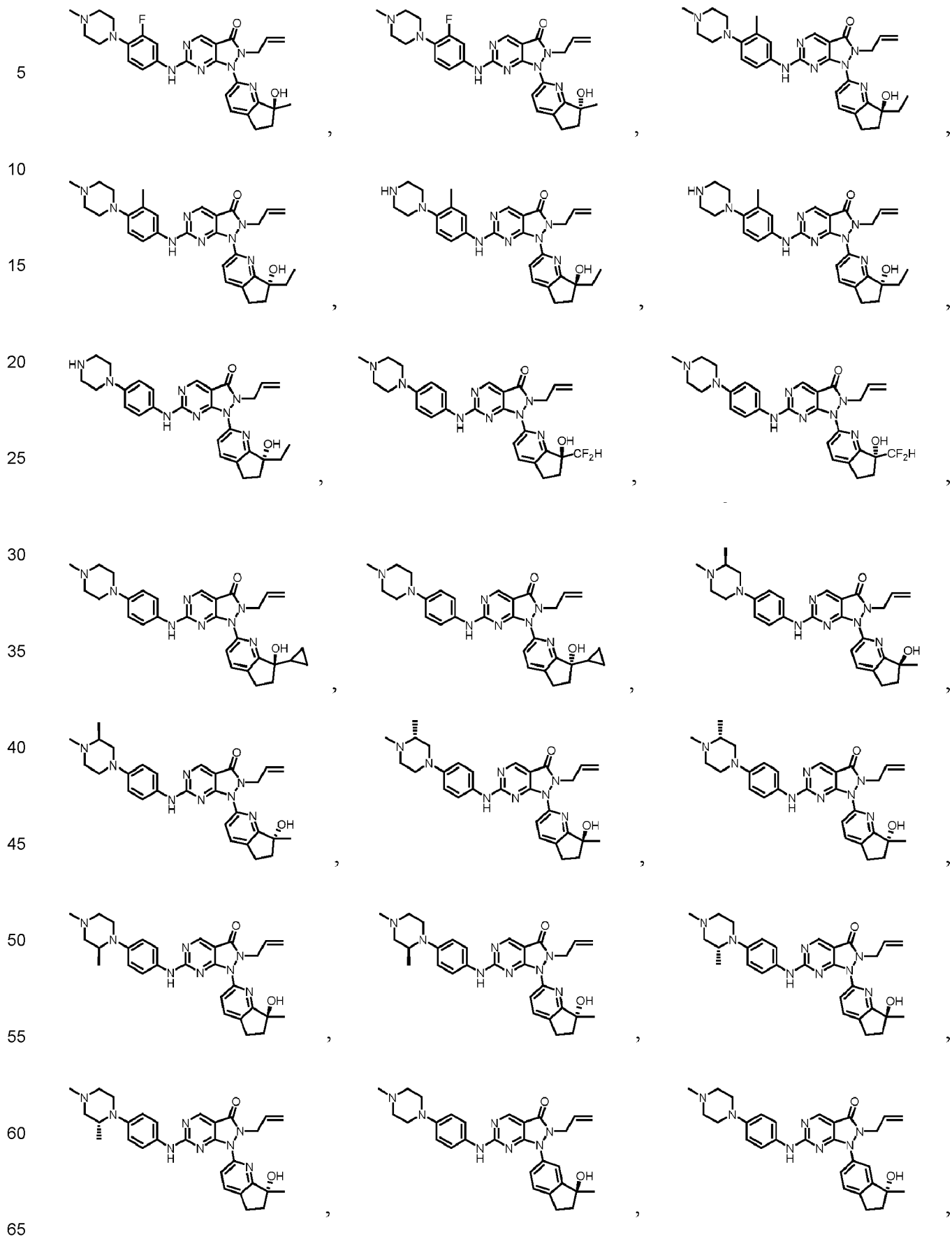
preferiblemente m es 0.

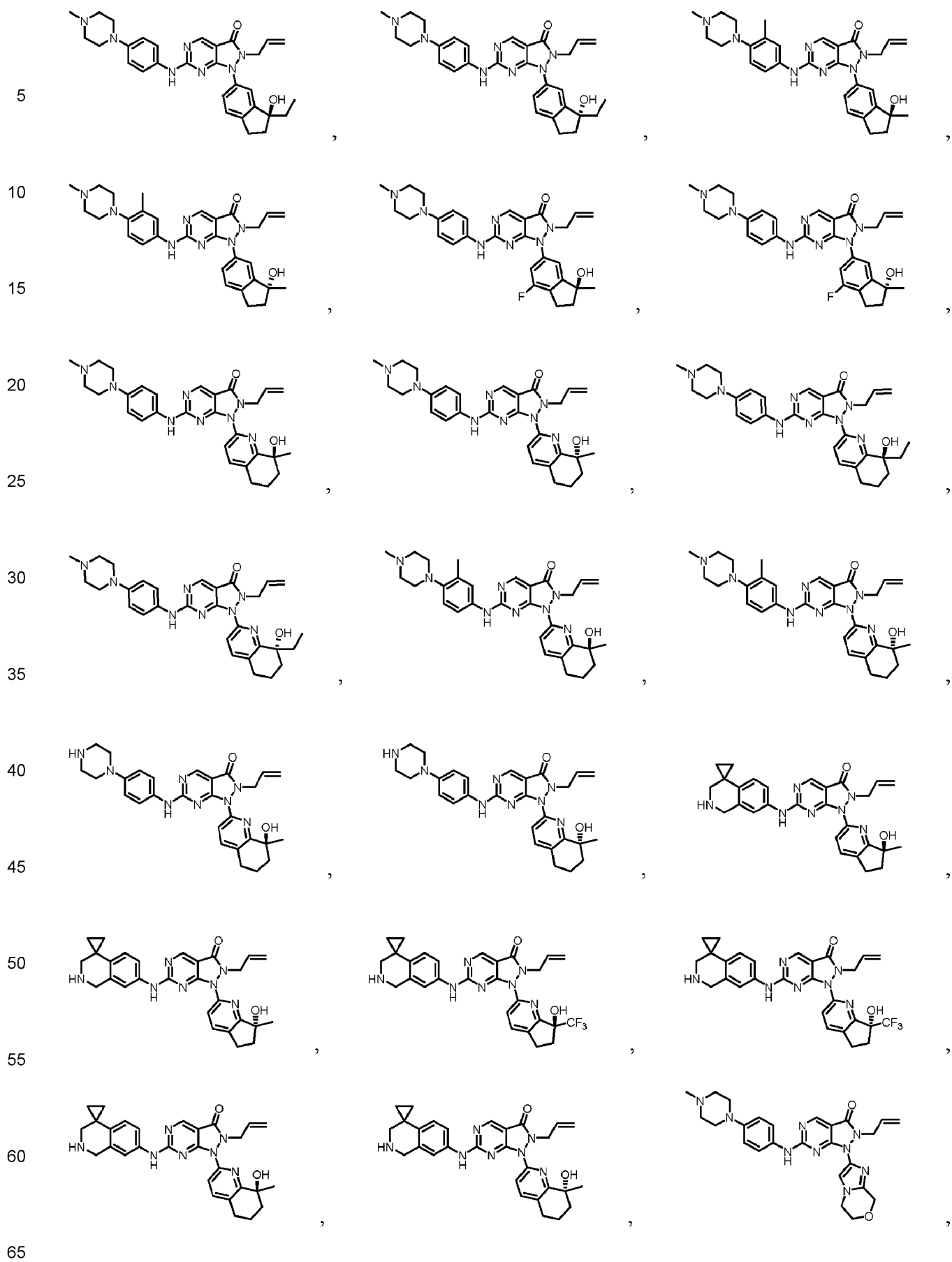
6. El compuesto de la Reivindicación 5, en el que Y es CH; y X es un heterociclilo monocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido; o en las que Y es CH; y X se selecciona del grupo que consiste en una azetidina sustituida o no sustituida, un oxetano sustituido o no sustituido, una diazetidina sustituida o no sustituida, un azaoxetano sustituido o no sustituido, una pirrolidina sustituida o no sustituida, un tetrahydrofurano sustituido o no sustituido, una imidazolina sustituida o no sustituida, una pirazolidina sustituida o no sustituida, una piperidina sustituida o no sustituida, un tetrahydropirano sustituido o no sustituido, una piperazina sustituida o no sustituida, una morfolina sustituida o no sustituida y un dioxano sustituido o no sustituido; o en el que Y es CH; y X es un heterociclilo monocíclico de 4-6 miembros sustituido; o en el que Y es CH; y X se selecciona del grupo que consiste en una azetidina sustituida, un oxetano sustituido, una diazetidina sustituida, un azaoxetano sustituido, una pirrolidina sustituida, un tetrahydrofurano sustituido, una imidazolina sustituida, una pirazolidina sustituida, una piperidina sustituida, un tetrahydropirano sustituido, una piperazina sustituida, una morfolina sustituida y un dioxano sustituido, en los que la azetidina, el oxetano, la diazetidina, el azaoxetano, la pirrolidina, el tetrahydrofurano, la imidazolina, la pirazolidina, la piperidina, el tetrahydropirano, la piperazina, la morfolina y el dioxano está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fluoro, un alquilo C₁-C₆ no sustituido, un hidroxialquilo C₁-C₆ no sustituido, una amina(alquilo C₁-C₆) no sustituida y un (alquilo C₁-C₆)acilo no sustituido; o en la que Y es CH; y X se selecciona del grupo que consiste en una azetidina sustituida, un oxetano sustituido, una diazetidina sustituida, un azaoxetano sustituido, una pirrolidina sustituida, un tetrahydrofurano sustituido, una imidazolina sustituida, una pirazolidina sustituida, una piperidina sustituida, un tetrahydropirano sustituido, una piperazina sustituida, una morfolina sustituida y un dioxano sustituido, en los que la azetidina, el oxetano, la diazetidina, el azaoxetano, la pirrolidina, el tetrahydrofurano, la imidazolina, la pirazolidina, la piperidina, el tetrahydropirano, la piperazina, la morfolina y el dioxano está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fluoro, un alquilo C₁-C₆ no sustituido, un hidroxialquilo C₁-C₆ no sustituido, una amina(alquilo C₁-C₆) no sustituida y un (alquilo C₁-C₆)acilo no sustituido.

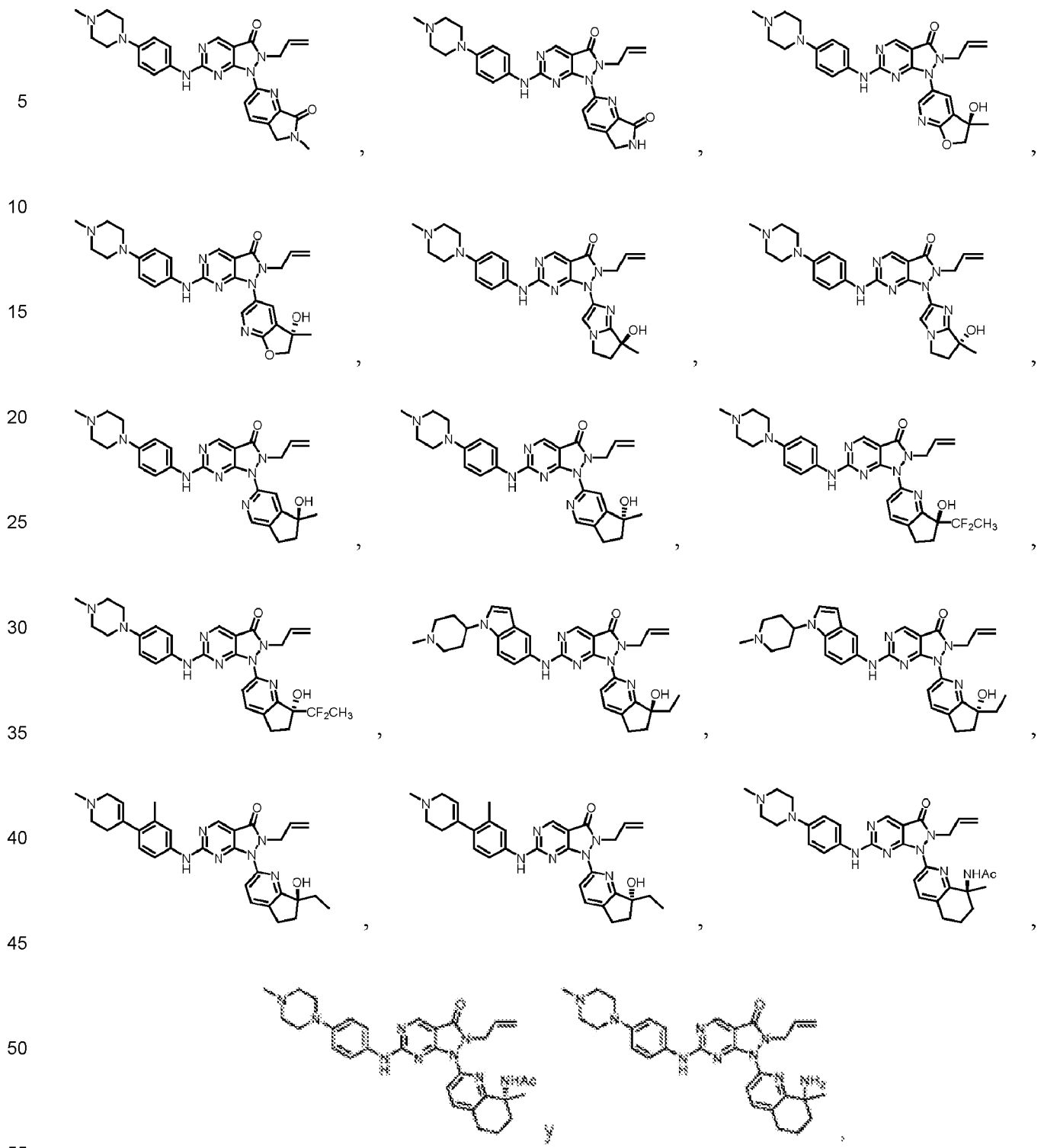
7. El compuesto de la Reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:











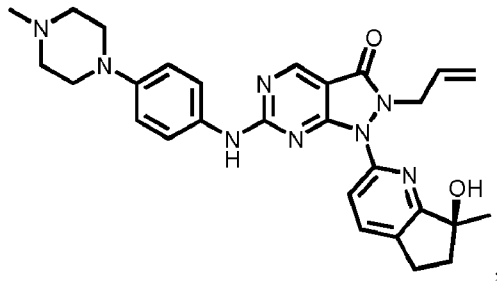
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

8. El compuesto de la Reivindicación 7, en el que el compuesto es

60

65

5



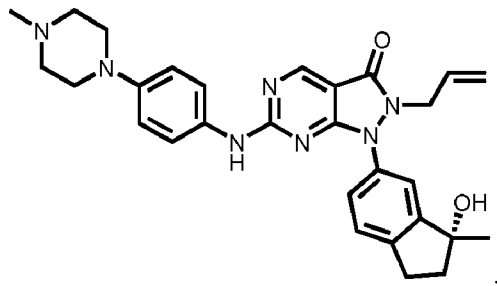
10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

9. El compuesto de la Reivindicación 7, en el que el compuesto es

20



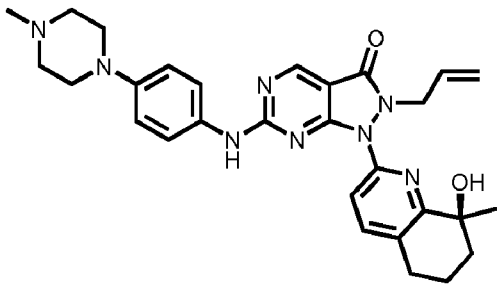
25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

10. El compuesto de la Reivindicación 7, en el que el compuesto es

35



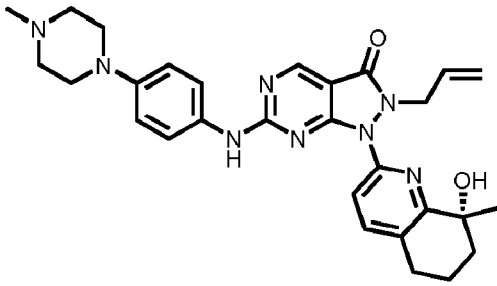
40

, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

11. El compuesto de la Reivindicación 7, en el que el compuesto es

50



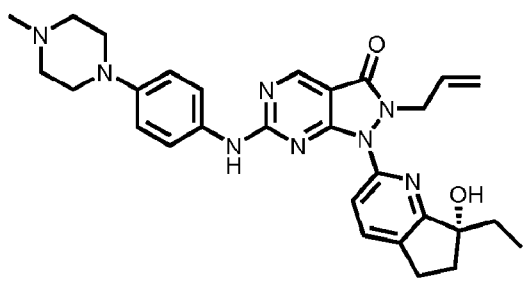
55

, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60

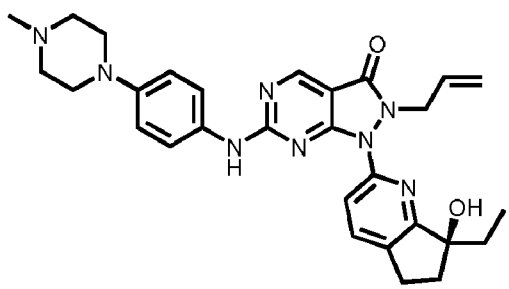
12. El compuesto de la Reivindicación 7, en el que el compuesto es

65



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de la Reivindicación 7, en el que el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, diluyente, excipiente o combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la Reivindicación 14 para su uso en la mejora o el tratamiento de un cáncer, en el que el cáncer se selecciona de entre un cáncer cerebral, un cáncer cervicocerebral, un cáncer esofágico, un cáncer de tiroides, un cáncer de células pequeñas, un cáncer de células no pequeñas, un cáncer de mama, un cáncer de pulmón, un cáncer de estómago, un cáncer de vesícula biliar/conducto biliar, un cáncer de hígado, un cáncer de páncreas, un cáncer de colon, un cáncer de recto, un cáncer de ovario, un coriocarcinoma, un cáncer de cuerpo uterino, un cáncer uterocervical, un cáncer de pelvis renal/uréter, un cáncer de vejiga, un cáncer de próstata, un cáncer de pene, un cáncer testicular, un cáncer fetal, un cáncer de Wilms un cáncer de piel, un melanoma maligno, un neuroblastoma, un osteosarcoma, un tumor de Ewing, un sarcoma de partes blandas, una leucemia aguda, una leucemia linfática crónica, una leucemia mielocítica crónica, una policitemia vera, un linfoma maligno, un mieloma múltiple, un linfoma de Hodgkin y un linfoma no Hodgkin.

16. Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la Reivindicación 14 para su uso en la inhibición de la replicación de un crecimiento maligno o un tumor, en el que el crecimiento maligno o tumor se debe a un cáncer seleccionado de entre un cáncer cerebral, un cáncer cervicocerebral, un cáncer esofágico, un cáncer de tiroides, un cáncer de células pequeñas, un cáncer de células no pequeñas, un cáncer de mama, un cáncer de pulmón, un cáncer de estómago, un cáncer de vesícula biliar/conducto biliar, un cáncer de hígado, un cáncer de páncreas, un cáncer de colon, un cáncer de recto, un cáncer de ovario, un coriocarcinoma, un cáncer de cuerpo uterino, un cáncer uterocervical, un cáncer de pelvis renal/uréter, un cáncer de vejiga, un cáncer de próstata, un cáncer de pene, un cáncer testicular, un cáncer fetal, un cáncer de Wilms un cáncer de piel, un melanoma maligno, un neuroblastoma, un osteosarcoma, un tumor de Ewing, un sarcoma de partes blandas, una leucemia aguda, una leucemia linfática crónica, una leucemia mielocítica crónica, una policitemia vera, un linfoma maligno, un mieloma múltiple, un linfoma de Hodgkin y un linfoma no Hodgkin.

17. Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 14 para su uso en la mejora o el tratamiento de un crecimiento maligno o un tumor, en el que el crecimiento maligno o tumor se debe a un cáncer seleccionado de entre un cáncer cerebral, un cáncer cervicocerebral, un cáncer esofágico, un cáncer de tiroides, un cáncer de células pequeñas, un cáncer de células no pequeñas, un cáncer de mama, un cáncer de pulmón, un cáncer de estómago, un cáncer de vesícula biliar/conducto biliar, un cáncer de hígado, un cáncer de páncreas, un cáncer de colon, un cáncer de recto, un cáncer de ovario, un coriocarcinoma, un cáncer de cuerpo uterino, un cáncer uterocervical, un cáncer de pelvis renal/uréter, un cáncer de vejiga, un cáncer de próstata, un cáncer de pene, un cáncer testicular, un cáncer fetal, un cáncer de Wilms un cáncer de piel, un melanoma maligno, un neuroblastoma, un osteosarcoma, un tumor de Ewing, un sarcoma de partes blandas, una leucemia aguda, una leucemia linfática crónica, una leucemia mielocítica crónica, una policitemia vera, un linfoma maligno, un mieloma múltiple, un linfoma de Hodgkin y un linfoma no Hodgkin.