

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 682 343**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2013 PCT/CN2013/072185**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2014 WO14015673**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2013 E 13822476 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 2889298**

54 Título: **Derivado de pirazolopirimidina sustituido en la posición 4 y su uso en la preparación de fármacos**

30 Prioridad:

27.07.2012 CN 201210264034

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

20.09.2018

73 Titular/es:

**GUANGXI WUZHOU PHARMACEUTICALS
(GROUP) CO., LTD. (100.0%)
No. 1 Industry Main Road, Industry Garden
Wuzhou Guangxi 543000, CN**

72 Inventor/es:

**YANG, SHENGYONG y
WEI, YUQUAN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 682 343 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

Derivado de pirazolopirimidina sustituido en la posición 4 y su uso en la preparación de fármacos

Campo de la invención

5 La invención pertenece al campo técnico de fármacos sintéticos orgánicos, y particularmente se refiere a un derivado de pirazolopirimidina y a un método de preparación y sus usos en la preparación farmacéutica. El derivado de pirazolopirimidina tiene principalmente la posición 4 sustituida.

Descripción de la técnica relacionada

10 Las cinasas se distribuyen ampliamente en organismos y cumplen una función esencial en la proliferación, el crecimiento, la diferenciación, la apoptosis, el envejecimiento de las células, etc. Las actividades anormales de las cinasas pueden causar muchas enfermedades importantes como cáncer, enfermedades autoinmunes (p. ej., lupus eritematoso, artritis reumática y psoriasis), diabetes e inflamación. Por consiguiente, como una clase de diana de tratamiento de enfermedad más importante, las cinasas están siendo estudiadas intensivamente.

15 De acuerdo con un mapa de genes humanos, se han identificado 518 cinasas en seres humanos. Se han aclarado las relaciones entre las cinasas y los tumores y las enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, el receptor de tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 2 (VEGFR2) y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) están implicados en la regulación de vasos sanguíneos nuevos. Estos procesos de angiogénesis cumplen una función importante en el desarrollo corporal, la cicatrización de heridas, la regeneración de los tejidos y otros procesos fisiológicos, y son también participantes importantes en procesos patológicos como tumores. El propósito de la oncoterapia se puede lograr inhibiendo la angiogénesis de los tejidos tumorales y bloqueando además el suministro nutricional de los tumores. La tirosina cinasa de tipo Fms 3 (FLT3) es otro receptor tirosina cinasa y cumple una función importante en la proliferación y diferenciación de células madre hematopoyéticas. De acuerdo con un estudio biológico molecular de los últimos años, la mutación o la alta expresión de FLT3 le ocurre a las células madre hematopoyéticas entre aproximadamente un tercio de pacientes con leucemia mielógena aguda (AML). Muchos estudios han demostrado que los pacientes con AML con mutación de FLT3 son propensos a recurrencia y mal pronóstico. Actualmente, FLT3 es una importante diana de tratamiento para AML y su inhibidor se conoce como el fármaco dirigido molecular de mayor perspectiva para tratar la AML. Se han usado algunos inhibidores de FLT3 como SU-5416, PKC-412 y CEP-701 en ensayos clínicos. No obstante, los últimos estudios han demostrado que los ensayos clínicos de estos compuestos no son ideales, y uno de los motivos principales es que sus grandes efectos tóxicos y colaterales limitan el incremento de la dosis del fármaco y afectan la eficacia. Por lo tanto, es particularmente importante investigar y desarrollar un inhibidor de FLT3 con gran eficacia y baja toxicidad para el tratamiento de la AML. A su vez, los tumores están muy relacionados con otras cinasas como la tirosina cinasa de tipo Fms humana 1 (FLT1), tirosina cinasa de tipo Fms humana 4 (FLT4), BRAF serina/treonina proteína cinasa (BRAF), cRAF serina/treonina proteína cinasa (cRAF), receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1), RET receptor tirosina cinasa (RET), SRC tirosina cinasa (SRC), EphA2 tirosina cinasa (EphA2), EphB2 tirosina cinasa (EphB2), c-KIT, CDK1 y tirosina proteína cinasa (KIT).

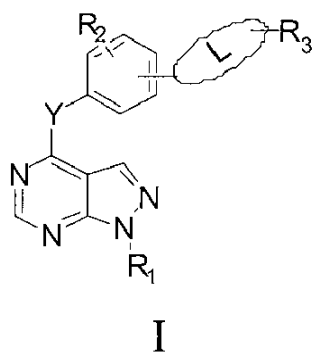
40 Estudios recientes han identificado que FLT3 se relaciona no solamente con leucemia mielóide aguda sino también con enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, artritis reumática, psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad inmune inflamatoria, etc. FLT3 se expresa en gran medida en células progenitoras de células dendríticas (DC), y el ligando FLT3 puede inducir la diferenciación y maduración de DC. Además, FLT3 también se expresa en células dendríticas maduras, lo que sugiere que la vía de la señal de FLT3 tiene una función importante en el mantenimiento de la función normal de las DC. Las DC son una clase de participante clave del sistema inmune humano y la regulación anormal de DC es un motivo importante que conduce a enfermedades autoinmunes. En los últimos años, los estudios han demostrado que la activación de FLT3 puede inhibirse para regular la diferenciación y maduración de DC, logrando así el propósito de tratar enfermedades autoinmunes. Por lo tanto, se puede usar un inhibidor de FLT3 altamente activo para el tratamiento de la AML, y es particularmente importante para tratar enfermedades autoinmunes.

El documento WO03/099820A1 se refiere a compuestos pirazolopirimidina, más particularmente, a compuestos pirazolopirimidina sustituidos con anilina útiles para tratar afecciones asociadas con p38 cinasa.

50 Tradicionalmente, la investigación y el desarrollo de fármacos de cinasa se centran principalmente en un inhibidor de cinasa altamente selectivo de una sola cinasa. No obstante, para enfermedades complejas como tumores y enfermedades autoinmunes, los fármacos de múltiples dianas que se dirigen a múltiples cinasas poseen más ventajas en términos de eficacia y prevención de recurrencia.

Compendio de la invención

55 La invención da a conocer un nuevo derivado de pirazolopirimidina sustituido principalmente en la posición 4. El derivado de pirazolopirimidina de la invención tiene la siguiente fórmula estructural I:

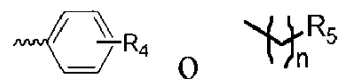


en donde, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre; y L es o sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con la matriz;

5 R_1 es-H, alquilo C_1-C_6 , , o metilo sustituido con un anillo aromático de 6- 10 miembros sustituido; y el sustituyente en el anillo aromático sustituido es-H, halógeno o alquilo C_1-C_4 ;

en donde si L es entonces Y es oxígeno o azufre;

R_2 es-H, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alquil C_1-C_4 sulfenilo o- NO_2 ;



10 R_3 es un radical heterocíclico aromático de 4 – 12 miembros sustituido, número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático sustituido es 1 a 4, el heteroátomo es N, O o S; el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C_1-C_6 , arilo sustituido,- CF_3 , radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros, carboxilo o cicloalquilo C_3-C_6 ; y el sustituyente en el arilo sustituido es-H o halógeno;

R_4 es-H, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 ,- CF_3 ,- OCF_3 , morfolinilo o fenilalquilo C_1-C_4 ;

R_5 es-H, arilo o cicloalquilo C_3-C_6 ;

y

15 $n=0-4$.

La expresión "metilo sustituido con un anillo aromático de 6- 10 miembros sustituido" se refiere dentro de la descripción y las reivindicaciones a un metilo sustituido que puede estar sustituido con un anillo aromático de 6- 10 miembros sustituido.

20 Preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y L es o sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con el anillo benceno de la matriz;

R_1 es-H, alquilo C_1-C_6 , , o metilo sustituido aromático de 6- 10 miembros sustituido; y el sustituyente en el anillo aromático sustituido es-H, halógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R_2 es-H, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alquil C_1-C_4 sulfenilo o- NO_2 ;

25 R_3 es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, el sustituyente

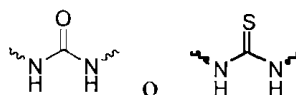
en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros, y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈;

5 y

n=0-4.



Preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre; y L es sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con el anillo benceno de la matriz;

10 R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, o metilo sustituido con un anillo aromático de 6- 10 miembros sustituido; y el sustituyente en el anillo aromático sustituido es-H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄ sulfenilo o-NO₂;

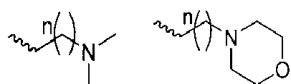
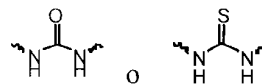
15 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, ; el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros, y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0-4.

20 Además también preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y L es sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con el anillo benceno de la matriz;



R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, o metilo sustituido con un anillo aromático de 6- 10 miembros sustituido; y el sustituyente en el anillo aromático sustituido es-H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

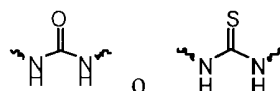
R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

25 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, ; el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros, y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

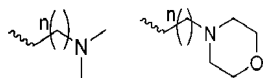
30 R₅ es H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0-4.



Preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y L es sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con el anillo benceno

de la matriz;



R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, sustituido es-H, halógeno o alquilo C₁-C₄; o fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente en el fenilo

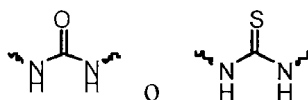
R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

5 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, ; el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros, y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

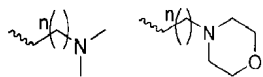
R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

10 n=0 – 3.

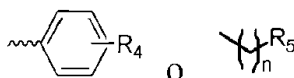


Preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y L es sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con el anillo benceno de la matriz;



15 R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, sustituido es-H,-F,-Cl o-Br; o fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

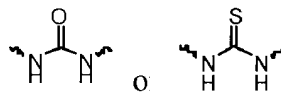


20 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

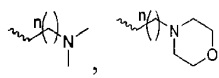
R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0 – 3.

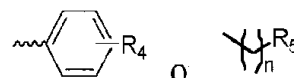


25 Preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y L es sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con el anillo benceno de la matriz;



R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, sustituido es-H o-Br; o fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

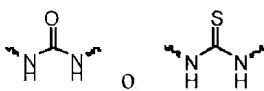


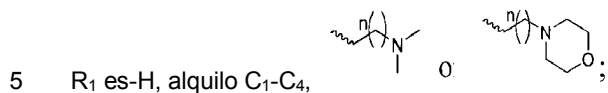
30 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

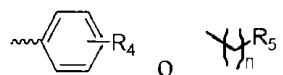
R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0 – 3.

Preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre; y L es  sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con la matriz;



R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

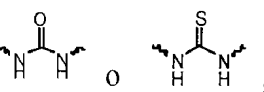


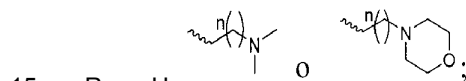
R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

10 R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

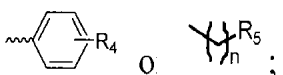
R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0 – 3.

Preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y L es  sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz, un extremo del átomo N se conecta con la matriz;



R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

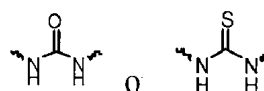


R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

20 R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

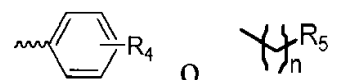
R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0 – 3.

Preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y L es  sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz, en donde un extremo del átomo N se conecta con la matriz;

25 R₁ es-H;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

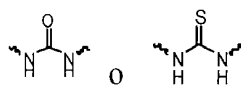


R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros, y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

30 R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

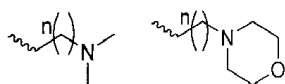
R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0 – 3.



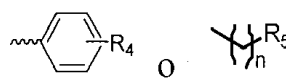
Además preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y L es sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con el anillo benceno de la matriz;

5



R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, sustituido es-H, halógeno o alquilo C₁-C₄; o fenilo sustituido metilo sustituido, y el sustituyente del fenilo

R₂ es-H,-F,-Cl,-Br, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;



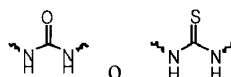
R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

10

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

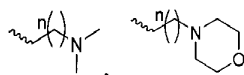
R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0-4.



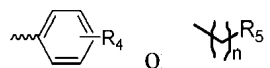
Preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre; y L es sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con el anillo benceno de la matriz;

15



R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, sustituido es-H, halógeno o alquilo C₁-C₄; o fenilo sustituido metilo sustituido, y el sustituyente del fenilo

R₂ es-H,-F,-Cl, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;



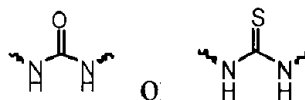
R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

20

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

R₅ es H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0-4.

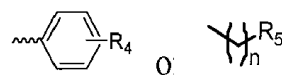


Preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y L es sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con el anillo benceno de la matriz;

R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄; o fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo

30

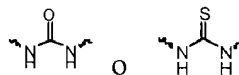
R₂ es-H,-F,-Cl, metilo, metoxi o-NO₂;



R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros, y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

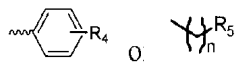
- 5 R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y
n=0 – 3.



Además preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y L es sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con el anillo benceno de la matriz;

- 10 R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, o fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

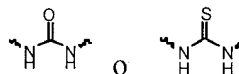
R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;



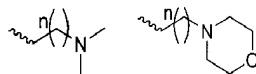
- 15 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 5-10 miembros sustituido, el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₄, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 3, y el heteroátomo es N u O;

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y
n=0-4.

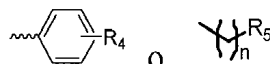


- 20 Preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y L es sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con el anillo benceno de la matriz;



R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, o fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;



- 25 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 5-10 miembros sustituido, el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₄, arilo,-CF₃ o quinolilo; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 3, y el heteroátomo es N u O;

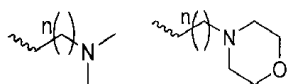
R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

- 30 n=0 – 4.

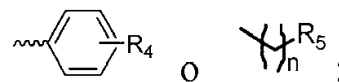


Preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y L es sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con el anillo benceno de la matriz;



R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, o fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

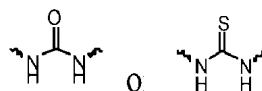


5 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 5-10 miembros sustituido, sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₄, fenilo,-CF₃ o quinolilo; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 3, y el heteroátomo es N u O;

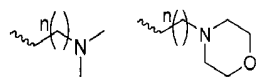
R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0 – 4.

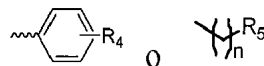


10 Preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y L es sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con el anillo benceno de la matriz;



R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, o fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

15 R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

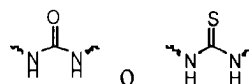


R₃ es un radical heterocíclico aromático de 5-10 miembros sustituido, el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₄, fenilo,-CF₃ o quinolilo; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 2, y el heteroátomo es N u O;

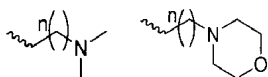
R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

20 R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0 – 3.

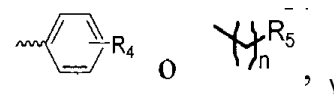


Preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre; y L es sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con el anillo benceno de la matriz;



25 R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, o fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

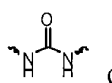
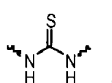


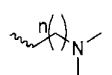
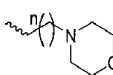
R₃ es pirazolilo sustituido, isoxazolilo sustituido, quinolilo sustituido, piridilo sustituido, el sustituyente es-H, alquilo C₁-C₄, fenilo,-CF₃ o quinolilo;

30 R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

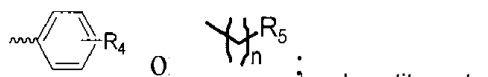
R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0 – 3.

Además preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y L es  o  sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con el anillo benceno de la matriz;

5 ,  o fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

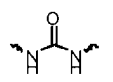
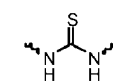


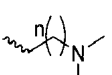
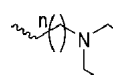
R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros, y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N u O;

10 R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

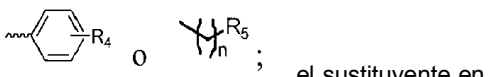
R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0-4.

15 Preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y L es  o  sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con el anillo benceno de la matriz;

,  o fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

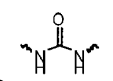
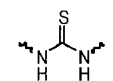


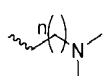
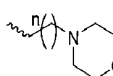
20 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico es 1 a 4, y el heteroátomo es N u O;

R₄ es-H,-F,-Cl,-Br, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

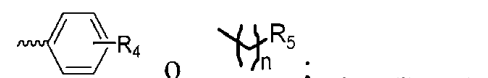
R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0-4.

25 Preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre; y L es  o  sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con el anillo benceno de la matriz;

,  o fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

30 R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

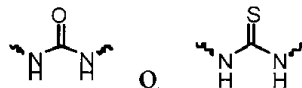


R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N u O;

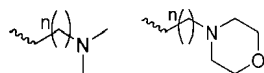
R₄ es-H,-F,-Cl,-Br, alquilo C₁-C₄, metoxi,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0-4.

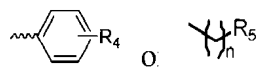


5 Preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre; y L es sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con el anillo benceno de la matriz;



R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, o fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

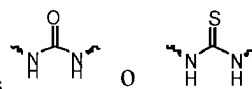


10 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros, y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N u O;

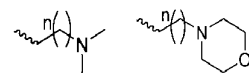
R₄ es-H,-F,-Cl,-Br, metilo, isopropilo, metoxi,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

15 n=0 – 3.

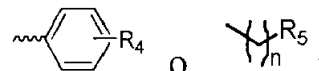


Además preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre; y L es sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con el anillo benceno de la matriz;



20 R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, o fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

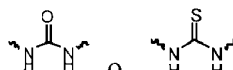


25 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N u O;

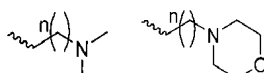
R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

R₅ es-H, fenilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0-4.

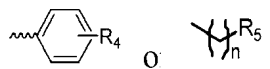


30 Preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre; y L es sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con el anillo benceno de la matriz;



R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, o fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

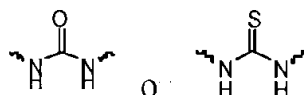


R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N u O;

5 R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

R₅ es-H, fenilo o ciclohexilo; y

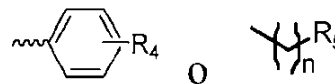
n=0 – 3.



Además preferiblemente, Y es oxígeno o azufre, y L es el anillo benceno de la matriz; sustituido en la posición 4 en

10 R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, , o metilo sustituido con un anillo heteroaromático de 6- 10 miembros; y el sustituyente en el anillo aromático sustituido es-H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄ sulfenilo o-NO₂;



15 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

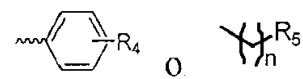
R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0-4.

20 Preferiblemente, Y es oxígeno o azufre; y L es sustituido en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz;

R₁ es-H o alquilo C₁-C₄;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄ sulfenilo o-NO₂;



25 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

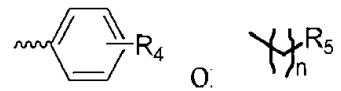
R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0-4.

30 Preferiblemente, Y es oxígeno o azufre; y L es sustituido en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz;

R₁ es-H;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄ sulfenilo o-NO₂;

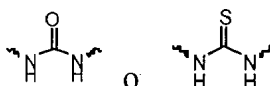


R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

5 R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0-4.

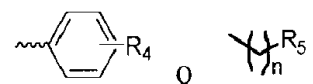


Lo más preferiblemente, Y es oxígeno o azufre; y L es sustituido en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz;

sustituido en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz;

10 R₁ es-H;

R₂ es-H,-F,-Cl, metilo, metoxi o-NO₂;

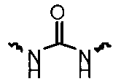


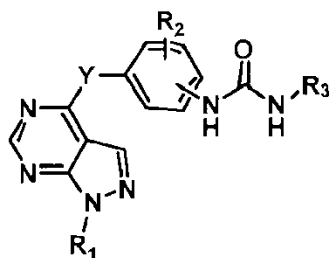
R₃ es pirazolilo sustituido, isoxazolilo sustituido, quinolilo sustituido, piridilo sustituido, y el sustituyente es-H, alquilo C₁-C₄, fenilo,-CF₃ o quinolilo;

R₄ es-H,-F,-Cl,-Br, metilo, isopropilo, metoxi,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

15 R₅ es-H, fenilo o ciclohexilo; y

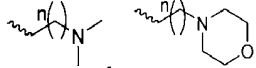
n=0 - 3.

Además, cuando L es , el derivado de pirazolopirimidina tiene la siguiente fórmula estructural:

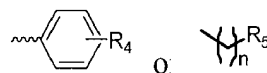


II

en donde, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre;

20 R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, , o fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

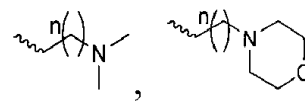


25 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

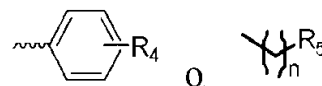
R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0 – 4.



Preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es-H,-F,-Cl o-Br;

5 R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

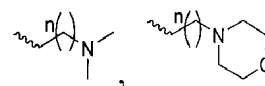


R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

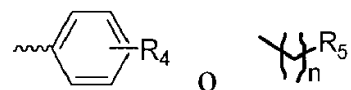
10 R₅ es H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0 – 3.



Preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es-H o-Br;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

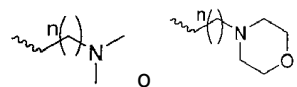


15 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros, y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

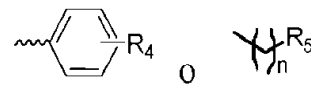
20 R₅ es H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0 – 3.



Preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y R₁ es-H, alquilo C₁-C₄,

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

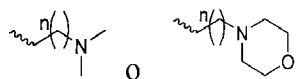


25 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

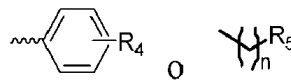
R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

30 n=0 – 3.



Preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y R₁ es-H,

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;



R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros, y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

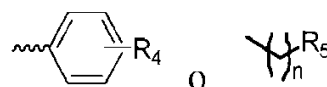
5 R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0 – 3.

Preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y R₁ es-H;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;



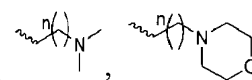
10 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

15 R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0 – 3.

Además preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;



R₂ es-H,-F,-Cl,-Br, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

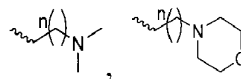
20 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

25 n=0-4.

Preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;



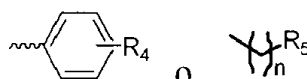
R₂ es-H,-F,-Cl, metilo, metoxi o-NO₂;

30 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

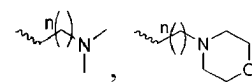
R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0-3.

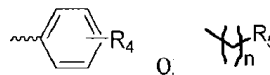


Además preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;



R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

5 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 5-10 miembros sustituido, el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₄, arilo,-CF₃ o quinolilo; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 3, y el heteroátomo es N u O;

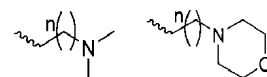


R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

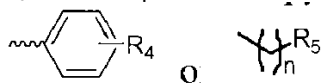
n=0-4.

10 Preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;



R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

R₃ es pirazolilo sustituido, isoxazolilo sustituido, quinolilo sustituido, piridilo sustituido,



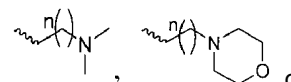
y el sustituyente es-H, alquilo C₁-C₄, fenilo,-CF₃ o quinolilo;

15 R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

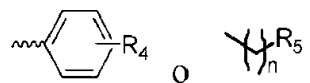
n=0-3.

Además preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

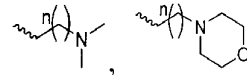


20 R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N u O; R₄ es-H,-F,-Cl,-Br, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo; R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y n=0-4.

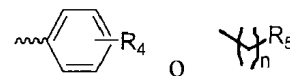


25 Preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;



R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

30 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N u O;



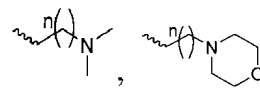
R₄ es-H,-F,-Cl,-Br, metilo, isopropilo, metoxi,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0-3.

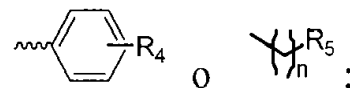
Además preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;



- 5 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros, y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N u O;

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

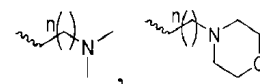


- 10 R₅ es-H, fenilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0-4.

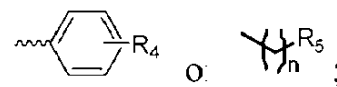
Preferiblemente, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;



- 15 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N u O;

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

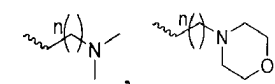


- 20 R₅ es-H, fenilo o ciclohexilo; y

n=0-3.

Además preferiblemente, Y es oxígeno o azufre, y R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, sustituido con un anillo aromático de 6- 10 miembros sustituido; y el sustituyente en el anillo aromático sustituido es-H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

- 25 R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄ sulfenilo o-NO₂;



R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

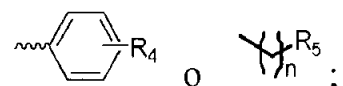
- 30 R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

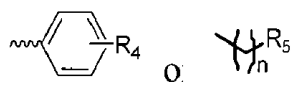
R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0-4.

Preferiblemente, Y es oxígeno o azufre, y R₁ es-H o alquilo C₁-C₄;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄ sulfenilo o-NO₂;





R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

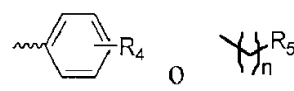
R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

5 R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0-4.

Preferiblemente, Y es oxígeno o azufre, y R₁ es-H;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄ sulfenilo o-NO₂;



10 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

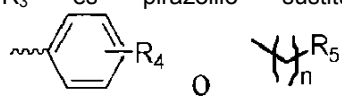
R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0-4.

15 Lo más preferiblemente, Y es oxígeno o azufre y R₁ es-H;

R₂ es-H,-F,-Cl, metilo, metoxi o-NO₂;

R₃ es pirazolilo sustituido, isoxazolilo sustituido, quinolilo sustituido, piridilo sustituido,

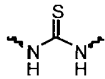


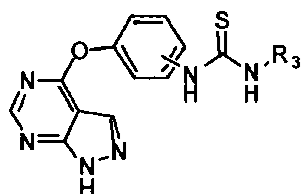
y el sustituyente es-H, alquilo C₁-C₄, fenilo,-CF₃ o quinolilo;

R₄ es-H,-F,-Cl,-Br, metilo, isopropilo, metoxi,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

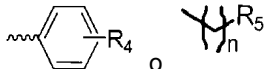
20 R₅ es-H, fenilo o ciclohexilo; y

n=0-3.

Asimismo, cuando L es , el derivado de pirazolopirimidina tiene la siguiente fórmula estructura III:



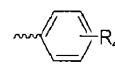
III

25 en donde, R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, , el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

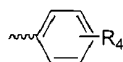
R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0-4.



5 Preferiblemente, R₃ es un radical heterocíclico aromático de 5-10 miembros sustituido o en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N u O; y

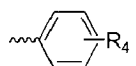
R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo.



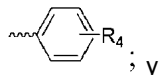
Preferiblemente, R₃ es pirazolilo sustituido, isoxazolilo sustituido, quinolilo sustituido o piridilo sustituido, y el sustituyente es-H, alquilo C₁-C₄, fenilo,-CF₃ o quinolilo; y

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo.

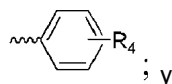
10 Preferiblemente, R₃ es



R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo.

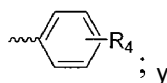


Preferiblemente, R₃ es R₄ es-H,-F,-Cl,-Br, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-CF₃,

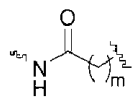


15 R₄ es-H, alquilo C₁-C₄ o-CF₃,

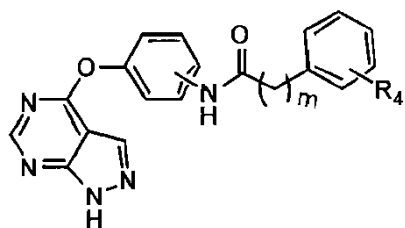
Lo más preferiblemente, R₃ es



R₄ es-H o-CF₃,



Se describe además que cuando L es y un extremo del átomo N se conecta con la matriz, el derivado de pirazolopirimidina tiene la siguiente fórmula estructural IV:



20 IV

en donde, R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-CF₃; y m=0-2.

Preferiblemente, R₄ es halógeno o-CF₃; y m=0 o 1.

Lo más preferiblemente, R₄ es-F,-Cl,-Br o-CF₃; y m=0 o 1.

A su vez, el nombre específico del derivado de pirazolopirimidina es el siguiente:


25 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea,

1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea,


- 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(4-bromofenil)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(2,3-dimetilfenil)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-metoxifenil)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea,
 5 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(3-isopropilfenil)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-2-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea,
 10 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-fluorofenil)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-fenilurea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(4-morfolinfenil)urea,
 15 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(4-fluorofenil)urea,
 (S)-1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(1-fenetil)urea,
 (R)-1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(1-fenetil)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(metilciclohexil)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-ciclohexilurea,
 20 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(6-quinolil)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-piridilurea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-terc-butilisoxazol-5-il)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea,
 25 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-metil-pirazol-5-il)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-2-metilfenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-2-fluorofenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea,
 30 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-clorfenil)-3-(3-terc-butil-1-metilpirazol-5-il)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3,5-difluorofenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(1-metil-3(trifluorometil) 1H-pirazol-5-il)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(1-metil-3 (trifluorometil) 1H-pirazol-5-il)urea,
 35 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-2-nitrofenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(3-terc-butilisoxazol-5-il)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-2-metoxifenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea,

- 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-terc-butil-1-(quinolin-7-il)-1H-pirazo 1-5-il)urea,
 1-(3-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea,
 1-(3-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea,
 1-(3-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea,
 5 1-(3-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-feniltiourea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-trifluorometilfenil)tiourea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-sulfidril)fenil)-3-(4-trifluorometil)fenil)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-sulfidril)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea,
 10 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-sulfidril)fenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(3-terc-butil-1-metilpirazol-5-il)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-clorofenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-2-fluorofenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-2-clorofenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea,
 15 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea,
 ácido 5-(3-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)carbamido)-3-terc-butil-1H-pirazol-1-carboxílico,
 ácido 5-(3-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluoro-fenil)carbamido)-3-terc-butil-1H-pirazol-1-carboxílico,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(3-terc-butil-1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-5-il)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-terc-butil-1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)urea,
 20 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(3-terc-butil-1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-terc-butil-tiazol-2-il)urea,
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(4-feniltiazol-2-il)urea o
 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(benzotiazol-2-il)urea.


Además preferiblemente, el derivado de pirazolopirimidina de la fórmula estructural I es el siguiente: si Y es oxígeno,

- 25 L es  sustituido en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; y R₁ es-H; R₂ es-H o halógeno;

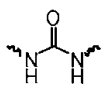
R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido; el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático sustituido es 1 a 4, el heteroátomo es N, O o S; el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, fenilo sustituido, -CF₃, un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros, carboxilo o cicloalquilo C₃-C₆; y el sustituyente en el arilo sustituido es-H o halógeno.

- 30 Preferiblemente, Y es oxígeno, L es  sustituido en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; R₁ es-H; y R₂ es-H o halógeno;

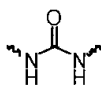
- 35 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 6 miembros sustituido; el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático sustituido es 1 a 2, el heteroátomo es N o S; el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, fenilo sustituido, -CF₃, un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros, carboxilo o cicloalquilo C₃-C₆; y el sustituyente en el arilo sustituido es-H o halógeno.

Preferiblemente, Y es oxígeno, L es  sustituido en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; R₁ es-H; y R₂ es-H o halógeno;

R₃ es pirazolilo o tiazolilo sustituido; el sustituyente en el pirazolilo o tiazolilo sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, fenilo sustituido, -CF₃, un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros, carboxilo o cicloalquilo C₃-C₆; y el sustituyente en el arilo sustituido es-H o halógeno.

5 Preferiblemente, Y es oxígeno, L es  sustituido en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; R₁ es-H; y R₂ es-H o halógeno;

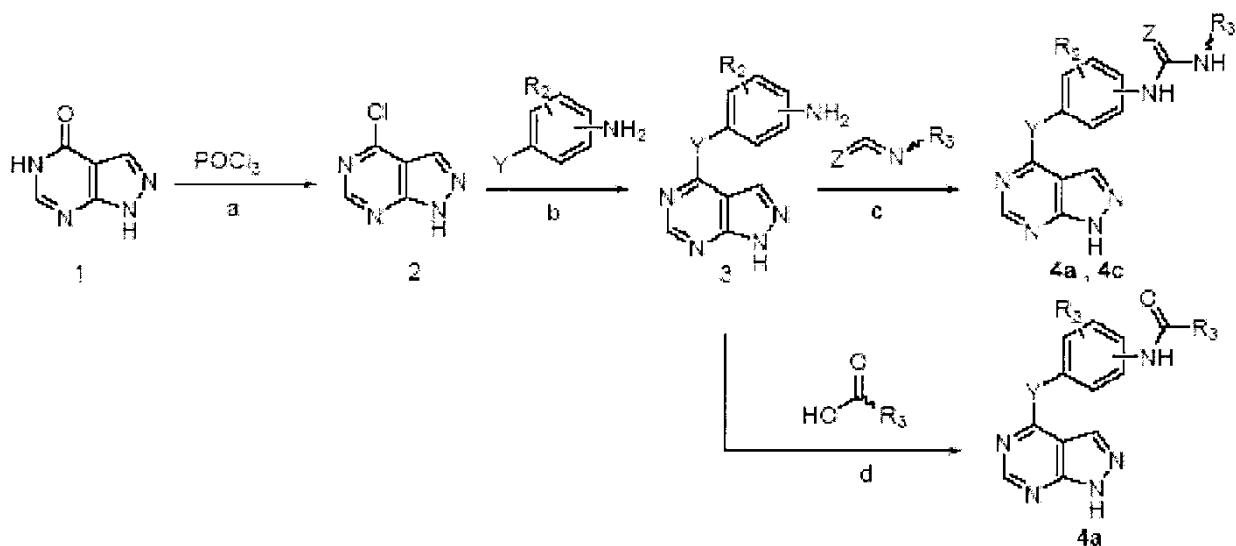
R₃ es pirazolilo o tiazolilo sustituido; el sustituyente en el pirazolilo o tiazolilo sustituido es-H, alquilo C₁-C₄, fenilo sustituido, carboxilo o cicloalquilo C₃-C₆; y el sustituyente en el fenilo sustituido es-H o halógeno.

Lo más preferiblemente, Y es oxígeno, L es  sustituido en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; R₁ es-H; y R₂ es-H o halógeno;

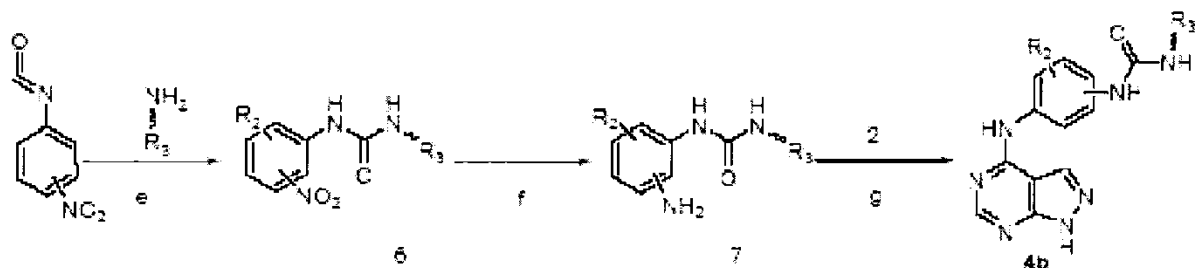
10 R₃ es pirazolilo o tiazolilo sustituido; y el sustituyente en el pirazolilo o tiazolilo sustituido es-H, alquilo C₁-C₄, para-fluorofenilo, carboxilo o ciclopentilo.

La invención también da a conocer un método de preparación del derivado de pirazolopirimidina:

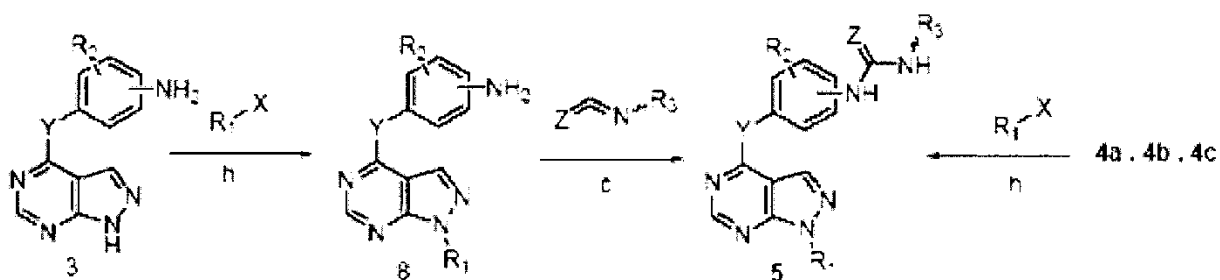
Cuando Y es oxígeno o azufre, la ruta sintética del compuesto de fórmula II, III y IV es la siguiente:



15 Cuando Y es nitrógeno, la ruta sintética del compuesto de fórmula II es la siguiente:



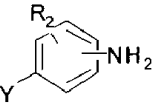
Cuando Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, la ruta sintética de los compuestos de tipo 5 es la siguiente:



Las condiciones de reacción específicas son las siguientes:

a) someter a reacción alopurinol (1) con POCl₃ para obtener el compuesto (2);

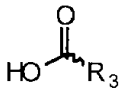
5 en donde el disolvente es por lo menos uno de xileno, tolueno, acetonitrilo y POCl₃, el catalizador es por lo menos uno de DMF (N,N-dimetilformamida), piridina, N,N-dimetilanilina y N,N-dietilanilina; la temperatura de reacción es 100°C- 125°C, preferiblemente 120°C; y el tiempo de reacción es 3h- 6h.

b) someter a reacción el compuesto (2) con  en presencia de una base inorgánica para obtener el compuesto (3);

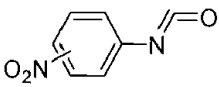
10 en donde la base inorgánica es por lo menos una de disoluciones acuosas de carbonato de potasio, carbonato sódico, hidróxido sódico e hidróxido de potasio; el disolvente puede ser por lo menos uno de THF (tetrahidrofurano), acetona, DMF y dioxano; la temperatura de reacción es 45°C- 60°C, preferiblemente 60°C; y el tiempo de reacción es 1h- 2h.

c) someter a reacción el compuesto (3) con  para obtener el compuesto (4a) o (4c);

15 en donde, el disolvente es por lo menos uno de benceno, xileno, THF, acetonitrilo o tolueno; y el tiempo de reacción de reflujo es 5h- 12h.

d) someter a reacción el compuesto (3) con  para obtener el compuesto (4a);

20 en donde el disolvente puede ser por lo menos uno de diclorometano, THF, acetona, DMF y dioxano; el catalizador es por lo menos uno de 1-hidroxibenzotriazol, hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y N,N-Diisopropiletilamina; la temperatura de reacción es 25°C- 60°C, preferiblemente 60°C y el tiempo de reacción es 10h- 20h.

e) someter a reacción el compuesto  con amina sustituida con R₃ para obtener el compuesto (6);

en donde el disolvente puede ser por lo menos uno de THF, acetona, DMF, acetonitrilo o dioxano; y el tiempo de reacción de reflujo es 0,5h- 3h.

25 f) someter a reacción el compuesto (6) con un agente de reducción para obtener el compuesto (7);

en donde el disolvente puede ser un disolvente alcohólico orgánico con un número de carbonos de menos de 6, tal como metanol, etanol y agua; el agente de reducción es por lo menos uno de polvo de hierro, cloruro de estaño, hidrosulfito de sodio e hidrógeno; el tiempo de reacción es 1h- 8h; y la temperatura de reacción es 25°C- 100°C, preferiblemente 90°C.

30 g) someter a reacción el compuesto (7) con el compuesto (2) en presencia de ácido para obtener el compuesto (4b);

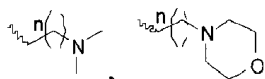
en donde el ácido es ácido orgánico o inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y ácido acético, el disolvente es uno de etanol, isopropanol y alcohol n-butílico; la temperatura de reacción es 80°C- 110°C, preferiblemente 100°C; y el tiempo de reacción es 3h- 8h.

35 h) someter a reacción el compuesto (3) o los compuestos (4a, 4b y 4c) con R₁ sustituido con halógeno en presencia de catalizador básico para obtener el compuesto (5);

en donde la base inorgánica es por lo menos uno de carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidruro de sodio, y una base orgánica es por lo menos una de trietilamina, piridina, dietilamina y DMAP (4-dimetilaminopiridina); el disolvente es por lo menos uno de metanol, etanol, propanol, THF, acetona, DMF, dioxano, diclorometano y acetato de etilo; el tiempo de reacción es 2h- 20h; y la temperatura de reacción es 25°C- 120°C.

5

En donde X es-Cl o-Br, Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, y Z es oxígeno o azufre;

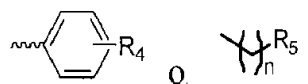


R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, o fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

10

R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

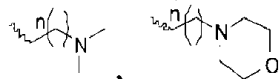


R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

15 n=0-4.

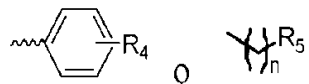
Preferiblemente, X es-Cl o-Br; Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, Z es oxígeno o azufre; y R₁ es-H, alquilo C₁-C₄,



o fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es-H,-F,-Cl o-Br; R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

20

R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

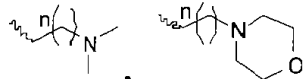


R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

R₅ es H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0-3.

25 Preferiblemente, X es-Cl o-Br; Y es nitrógeno, oxígeno o azufre; Z es oxígeno o azufre; R₁ es-H, alquilo C₁-C₄,

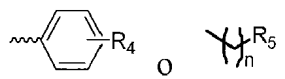


o fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es-H o-Br;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

30

R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

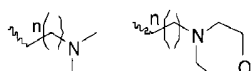


R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

R₅ es H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

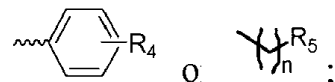
n=0-3.

Preferiblemente, X es-Cl o-Br; Y es nitrógeno, oxígeno o azufre; Z es oxígeno o azufre; R₁ es-H,



metilo, isopropilo, es-H o-Br;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

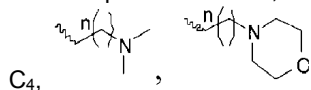


5 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

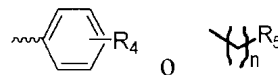
R₅ es H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y n=0-3.

10 Además preferiblemente, X es-Cl o-Br; Y es nitrógeno, oxígeno o azufre; Z es oxígeno o azufre; R₁ es-H, alquilo C₁-



C₄, o fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R₂ es-H,-F,-Cl,-Br, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;



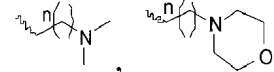
15 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

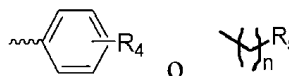
n=0-4.

20 Preferiblemente, X es-Cl o-Br; Y es nitrógeno, oxígeno o azufre; Z es oxígeno o azufre; R₁ es-H, alquilo C₁-C₄,



o fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R₂ es-H,-F,-Cl, metilo, metoxi o-NO₂;



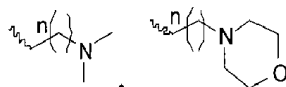
25 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

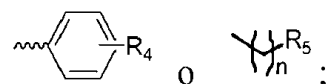
n=0-3.

30 Además preferiblemente, X es-Cl o-Br; Y es nitrógeno, oxígeno o azufre; Z es oxígeno o azufre;



R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, o fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

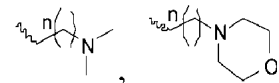


R₃ es un radical heterocíclico aromático de 5-10 miembros sustituido, sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₄, arilo,-CF₃ o quinolilo; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 3, y el heteroátomo es N u O;

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

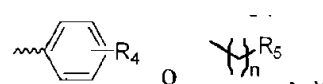
5 R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y
n=0-4.

Preferiblemente, X es-Cl o-Br; Y es nitrógeno, oxígeno o azufre; Z es oxígeno o azufre; R₁ es-H, alquilo C₁-C₄,



o fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

10 R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;



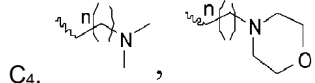
R₃ es pirazolilo sustituido, isoxazolilo sustituido, quinolilo sustituido, piridilo sustituido, el sustituyente es-H, alquilo C₁-C₄, fenilo,-CF₃ o quinolilo;

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

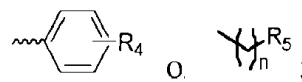
15 n=0-3.

Además preferiblemente, X es-Cl o-Br; Y es nitrógeno, oxígeno o azufre; Z es oxígeno o azufre; R₁ es-H, alquilo C₁-



C₄, o fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;



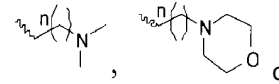
20 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N u O;

R₄ es-H,-F,-Cl,-Br, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

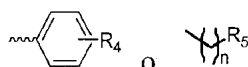
25 n=0-4.

Preferiblemente, X es-Cl o-Br; Y es nitrógeno, oxígeno o azufre; Z es oxígeno o azufre; R₁ es-H, alquilo C₁-C₄,



o fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;



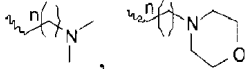
30 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N u O;

R₄ es-H,-F,-Cl,-Br, metilo, isopropilo, metoxi,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

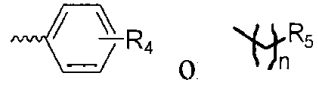
R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0-3.

Además preferiblemente, X es-Cl o-Br; Y es nitrógeno, oxígeno o azufre; Z es oxígeno o azufre; R₁ es-H, alquilo C₁-

C₄,  o fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

5 R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

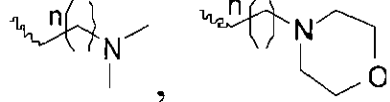
R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, ; el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N u O;

10 R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

R₅ es-H, fenilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

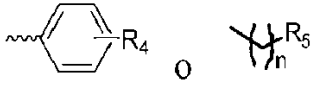
n=0-4.

Preferiblemente, X es-Cl o-Br; Y es nitrógeno, oxígeno o azufre; Z es oxígeno o azufre; R₁ es-H, alquilo C₁-C₄,

 o fenilo sustituido metilo sustituido; y el sustituyente del fenilo sustituido es H,

15 halógeno o alquilo C₁-C₄;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

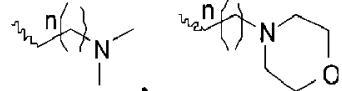
R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, ; el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N u O;

20 R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

R₅ es-H, fenilo o ciclohexilo; y

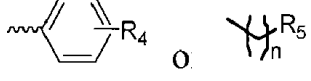
n=0-3.

Lo más preferiblemente, X es-Cl o-Br; Y es nitrógeno, oxígeno o azufre; Z es oxígeno o azufre; R₁ es-H, metilo,

25 isopropilo,  o p-bromobencilo;

R₂ es-H,-F,-Cl, metilo, metoxi o-NO₂;

R₃ es pirazolilo sustituido, isoxazolilo sustituido, quinolilo sustituido, piridilo sustituido,

 y el sustituyente es-H, alquilo C₁-C₄, fenilo,-CF₃ o quinolilo;

R₄ es-H,-F,-Cl,-Br, metilo, isopropilo, metoxi,-CF₃,-OCF₃ o morfolinilo;

30 R₅ es-H, fenilo o ciclohexilo; y

n=0-3.

La invención también da a conocer una sal farmacéuticamente aceptable del derivado de pirazolopirimidina.

La invención también da a conocer un hidrato farmacéuticamente aceptable del derivado de pirazolopirimidina.

La invención también da a conocer una composición farmacéutica preparada a partir del derivado de pirazolopirimidina de la invención y componentes auxiliares farmacéuticamente aceptables. La estructura del derivado de pirazolopirimidina de la invención se muestra como la fórmula I a III.

5 La invención también da a conocer usos del derivado de pirazolopirimidina y su sal o hidrato en la preparación de inhibidores de cinasa.

Además, el inhibidor de cinasa es un fármaco que inhibe por lo menos uno de tirosina cinasa de tipo Fms humana 3 (FLT3), receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 2 (VEGFR2), tirosina cinasa de tipo Fms humana 1 (FLT1), tirosina cinasa de tipo Fms humana 4 (FLT4), receptor tirosina cinasa RET (RET), cRAF serina/treonina proteína cinasa (cRAF), B-RAF serina/treonina proteína cinasa (B-RAF), tirosina proteína cinasa KIT (c-KIT),
 10 receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas α (PDGF α), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas β (PDGF β), receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2), receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGFR1), EphA2 tirosina cinasa (EphA2), EphB2 tirosina cinasa (EphB2), SRC tirosina cinasa (SRC), ABL tirosina cinasa (ABL), linfoma cinasa anaplásico (ALK) y Met tirosina cinasa (Met).

15 La invención da a conocer usos del derivado de pirazolopirimidina y su sal o hidrato en la preparación de fármacos antitumorales.

A su vez, el tumor se refiere a leucemia o a un tumor sólido.

A su vez, el tumor sólido es por lo menos uno de carcinoma pulmonar, carcinoma de mama, tumor tiroideo, carcinoma gástrico, melanoma maligno, carcinoma pancreático, carcinoma de cuello uterino, glioma y carcinoma colorrectal, en donde la leucemia es leucemia mielógena aguda o leucemia mixta.

20 Los experimentos de la invención indican que el derivado de pirazolopirimidina exhibe mejor efecto de inhibición sobre la leucemia humana, tumor tiroideo humano, carcinoma gástrico humano, melanoma maligno humano, carcinoma pancreático humano, carcinoma cervicouterino humano, carcinoma colorrectal humano, etc.

La invención también da a conocer usos del derivado de pirazolopirimidina y su sal o hidrato en la preparación de medicinas para enfermedades autoinmunes.

25 A su vez, la enfermedad autoinmune es por lo menos una de lupus eritematoso sistémico, artritis reumática, psoriasis, esclerosis múltiple y enfermedad inmune inflamatoria.

La invención también da a conocer usos del derivado de pirazolopirimidina y su sal o hidrato en la preparación de inhibidores de angiogénesis tumoral.

30 La invención da a conocer un nuevo derivado de pirazolopirimidina sustituido principalmente en la posición 4 y su método de preparación simple, eficiente y de bajo coste. El derivado de pirazolopirimidina de la invención posee buena actividad inhibitoria de múltiples cinasas; posee efecto inhibitorio sobre múltiples tumores sólidos, leucemia y enfermedades autoinmunes; da a conocer una nueva opción eficaz para preparar inhibidores de cinasa, medicinas para enfermedades autoinmunes, inhibidores de angiogénesis y fármacos antitumorales; y posee buena perspectiva de aplicación.

35 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la curva de inhibición del tumor del compuesto 4a-2 en el modelo MV4-11 de leucemia humana en ratones lampiños inoculados por vía subcutánea.

La Figura 2 muestra la curva de inhibición del tumor del compuesto 4a-31 en el modelo MV4-11 de leucemia humana en ratones lampiños inoculados por vía subcutánea.

40 La Figura 3 muestra la curva de inhibición del tumor del compuesto 4a-2 en el modelo WM2664 de melanoma maligno humano en ratones lampiños inoculados por vía subcutánea.

La Figura 4 muestra la curva de inhibición del tumor del compuesto 4a-6 en el modelo HT29 de carcinoma colorrectal humano en ratones lampiños inoculados por vía subcutánea.

45 La Figura 5 muestra la curva de inhibición del tumor del compuesto 4a-6 en el modelo U251 de glioma humano subcutáneo en ratones lampiños.

La Figura 6 muestra la inhibición de la angiogénesis de los compuestos 4a-6 y 4a-31 para el pez cebra transgénico FLK1 en una concentración de 1 μ g/ml.

La Figura 7 muestra la curva de inhibición del tumor del compuesto 4a-58 en el modelo MV4-11 de leucemia humana subcutánea en ratones lampiños.

50 La Figura 8 muestra el ensayo de la actividad de inhibición de angiogénesis del compuesto 4a-54 para el pez cebra

transgénico.

Descripción de las realizaciones preferidas

Ejemplo 1: Preparación de 4-cloro-1H-pirazolopirimidina (2)

5 Se añadieron 10 ml de oxiclورو de fósforo (POCl_3) a 5 g de alopurinol (compuesto 1) y se añadió DMF (5 ml N,N-dimetilformamida) lentamente a 0°C , luego se añadió gota a gota DMA (1 ml N,N-dimetilanilina), y la temperatura del sistema de reacción se aumentó a 120°C durante 5h, luego la mezcla resultante se agitó a temperatura normal por varios minutos. Tras enfriar por completo al producto de reacción se le añadió una gran cantidad de agua con hielo para inactivar el exceso de cloruro de fósforo, luego el producto de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo se secó centrifugando para obtener 3,2 g de sólido con 56,4% de rendimiento.

10 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 14,12(s, 1H), 9,32(s, 1H), 7,55(s, 1H) ppm.

Ejemplo 2: Preparación de 4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)anilina (3a-1)

15 Se añadieron p-aminofenol (0,55 g, 5,5 mmol) e hidróxido de sodio (0,20 g, 5,5 mmol) a 10 ml de agua; se añadió carbonato de potasio (0,76 g, 5,5 mmol) y luego la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura normal; la temperatura se aumentó hasta 60°C , y se añadió lentamente disolución en tetrahidrofurano de 4-cloro-1H-pirazolopirimidina (intermedio 2) (0,94 g, 6,6 mmol) a la disolución de reacción; después de una hora, la reacción cesó; después de destilar el tetrahidrofurano del sistema de reacción a sequedad, el sistema remanente se extrajo con acetato de etilo y agua dos veces; se secó la capa de acetato de etilo con sulfato de magnesio anhidro y luego se secó por centrifugación y se introdujo en una columna para purificación hasta obtener 0,77 g de 4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)anilina (3a-1) con un rendimiento de 62,1%.

20 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 14,07(s, 1H), 8,50(s, 1H), 7,67(s, 1H), 6,96(d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,64(d, $J=8,8$ Hz, 2H), 5,20(s, 2H) ppm. LCMS m/z: 228,1 [M + H].

Ejemplo 3: Preparación de 4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-2-metilanilina (3a-2)

Se obtuvo un intermedio (3a-2) del Intermedio (2) y 4-amino-3-metilfenol mediante el método de síntesis del Intermedio (3a-1) con un rendimiento de 64,2%.

25 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 14,04(s, 1H), 8,49(s, 1H), 7,65(s, 1H), 6,89(d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,85(d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,68(d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,94(s, 2H), 2,08(s, 3H) ppm.

Ejemplo 4: Preparación de 4-(1H-pirazolopirimidina-4-sulfidril)-anilina (3c-3)

Se obtuvo el intermedio (3c-3) a partir del intermedio (2) y p-aminotiofenol por el método de síntesis del intermedio (3a-1) con 94,2% de rendimiento.

30 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,98(s, 1H), 8,61(s, 1H), 7,37(d, $J=9,2$ Hz, 2H), 6,72(d, $J=8,0$ Hz, 2H), 6,62(s, 1H), 5,86(s, 2H) ppm.

Ejemplo 5: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(4-trifluorometil)fenil)urea (4a-1)

35 Se disolvió 4-(trifluorometil)anilina (1,6 g, 10 mmol) en 50 ml de tetrahidrofurano; se añadió gota a gota a la disolución en tetrahidrofurano de trifosgeno (2,98, 10 mmol) lentamente; varios minutos después de la adición gota a gota de anilina, se añadieron 3 ml de trietilamina a la disolución de reacción y se agitó durante varios minutos; Luego se destiló el tetrahidrofurano hasta sequedad en la disolución de reacción, se añadió 4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)anilina (3a-1, 1,8 g, 8 mmol) para permitir la reacción durante 8h a 90°C con acetonitrilo como disolvente. El acetonitrilo se secó centrifugando y se lavó con agua y acetona para obtener 2,3 g de producto (4a-1) con un rendimiento de 71,0%.

40 ^1H RMN(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 14,15(s, 1H), 9,13(s, 1H), 8,97(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,04(s, 1H), 7,60-7,51(m, 5H), 7,32(d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,24(d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,27(d, $J=8,8$ Hz, 2H) ppm.

Ejemplo 6: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil) urea (4a-2)

Se obtuvo un compuesto (4a-2) a partir del intermedio (3a-1) e isocianato de 4-cloro-3-trifluorometil-fenilo por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 70,1 %.

45 ^1H RMN(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 14,14(s, 1H), 9,26(s, 1H), 9,02(s, 1H), 8,50(s, 1H), 8,12(s, 1H), 8,05(s, 1H), 7,64(d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,56(d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,25(d, $J=8,4$ Hz, 2H) ppm.

Ejemplo 7: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(4-bromofenil)urea (4a-3)

Se obtuvo el compuesto (4a-3) a partir del intermedio (3a-1) y 4-bromo-fenil isocianato por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 70,8%.

¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,14(s, 1H), 8,87(d, *J*=10,8 Hz, 2H), 8,89(s, 1H), 8,50(s, 1H), 8,04(s, 1H), 7,54(d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,42(d, *J*=17,6 Hz, 4H), 7,24(d, *J*=8,8 Hz, 2H) ppm.

Ejemplo 8: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(2,3-dimetilfenil)urea (4a-4)

5 Se obtuvo el compuesto (4a-4) a partir del intermedio (3a-1) e isocianato de 2,3-dimetil-fenilo por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 72,8%.

¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,13(s, 1H), 9,06(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,00(s, 1H), 7,55(t, *J*=13,6 Hz, 3H), 7,24(d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,04(t, *J*=15,2 Hz, 1H), 6,91(d, *J*=7,2 Hz, 1H), 2,24(s, 3H), 2,12(s, 3H) ppm.

Ejemplo 9: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-metoxifenil)urea (4a-5)

10 Se obtuvo el compuesto (4a-5) a partir del intermedio (3a-1) e isocianato de 3-metoxi-fenilo por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 71,2%.

¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,14(s, 1H), 8,79(s, 1H), 8,73(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,03(s, 1H), 7,60(d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,26-7,21(m, 4H), 6,96(d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,57(dd, *J*=2,0 Hz, *J*=6,0 Hz, 1H), 3,74(s, 3H) ppm.

Ejemplo 10: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-trifluorometil)fenil)urea (4a-6)

15 Se obtuvo el compuesto (4a-6) a partir del intermedio (3a-1) y 3-trifluorometil-fenil isocianato por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 71,8%.

¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,14(s, 1H), 9,12(s, 1H), 8,95(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,04(d, *J*=4,0 Hz, 2H), 7,61-7,51(m, 4H), 7,32(d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,26(d, *J*=8,4 Hz, 2H) ppm.

Ejemplo 11: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(3-isopropilfenil)urea (4a-7)

20 Se obtuvo el compuesto (4a-7) a partir del intermedio (3a-1) e isocianato de 3-isopropil-fenilo por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 70,2%.

¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,13(s, 1H), 8,77(s, 1H), 8,66(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,01(s, 2H), 7,55(d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,36(s, 1H), 7,28-7,20(m, 4H), 6,87(d, *J*=7,6 Hz, 1H), 2,87-2,83(m, 1H), 1,20(d, *J*=6,8 Hz, 6H) ppm.

Ejemplo 12: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(3-trifluorometoxi)fenil) urea (4a-8)

25 Se obtuvo el compuesto (4a-8) a partir del intermedio (3a-1) e isocianato de 3-trifluorometoxi-fenilo por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 72,6%.

¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,13(s, 1H), 9,06(s, 1H), 8,91(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,04(s, 1H), 7,61(s, 1H), 7,52(d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,32(m, 1H), 7,18(d, *J*=7,2 Hz, 1H), 6,92(d, *J*=6,4 Hz, 2H), 6,82(d, *J*=6,4 Hz, 1H) ppm. LCMS m/z: 431,1 [M + H].

Ejemplo 13: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil) urea (4a-9)

30 Se obtuvo el compuesto (4a-9) a partir del intermedio 4-(pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluoroanilina y 4-trifluorometil-fenil isocianato por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 70,0%.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,24 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,70-7,64 (m, 5H), 7,42 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, *J*=8,4 Hz, 1H) ppm.

35 Ejemplo 14: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea (4a-10)

Se obtuvo el compuesto (4a-10) a partir del intermedio 4-(pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluoroanilina y 4-cloro-3-trifluorometil-fenil isocianato por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 72,6%.

MS m/z 467,1[M + H].

Ejemplo 15: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-2-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (4a-11)

40 Se obtuvo el compuesto (4a-11) a partir del intermedio (3a-2) y 3-trifluorometil-fenil isocianato por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 70,6%.

MS m/z 429,1 [M + Na].

Ejemplo 16: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)urea (4a-12)

45 Se obtuvo el compuesto (4a-12) a partir del intermedio (3a-1) e isocianato de 3,5-bis(trifluorometil)-fenilo por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 73,0%.

^1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,14(s, 1H), 9,46(s, 1H), 9,13(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,16(s, 2H), 8,05(s, 1H), 7,65(s, 1H), 7,60(d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,28(d, $J=8,8$ Hz, 2H) ppm. LCMS m/z: 483,2 [M + H].

Ejemplo 17: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil) urea (4a-13)

5 Se obtuvo el compuesto (4a-13) a partir del intermedio (3a-1) e isocianato de 2-cloro-4-trifluorometil-fenilo por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 71,7%.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 14,14 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (d, $J=7,2$ Hz 1H), 7,45-7,48 (m, 4H), 6,86 (d, $J=8,4$ Hz, 2H) ppm.

Ejemplo 18: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-fluorofenil)urea (4a-14)

10 Se obtuvo el compuesto (4a-14) a partir del intermedio (3a-1) e isocianato de 3-fluoro-fenilo por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 71,6%.

^1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,15(s, 1H), 8,98(s, 1H), 8,89(s, 1H), 8,52(s, 1H), 8,05(s, 1H), 7,57(d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,52(d, $J=12,0$ Hz, 1H), 7,32(d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,27(d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,15(d, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,80(t, $J=8,4$ Hz, 1H) ppm.

Ejemplo 19: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-fenilurea (4a-15)

15 Se obtuvo el compuesto (4a-15) a partir del intermedio (3a-1) e isocianato de fenilo por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 69,0%.

^1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,14(s, 1H), 8,81(s, 1H), 8,73(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,03(s, 1H), 7,56(d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,47(d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,31-7,24(m, 4H), 6,98(t, $J=7,2$ Hz, 1H) ppm. LCMS m/z: 347,1 [M + H].

Ejemplo 20: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(4-morfolinilfenil)urea (4a-16)

20 Se obtuvo el compuesto (4a-16) a partir del intermedio (3a-1) e isocianato de 4-morfolinil-fenilo por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 71,8%.

^1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,16(s, 1H), 9,12(s, 1H), 8,99(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,04(s, 1H), 7,61-7,52(m, 4H), 7,31(d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,28(d, $J=8,8$ Hz, 2H), 3,76(br s, 4H), 3,12(br s, 4H) ppm. LCMS m/z: 432,2[M + H].

Ejemplo 21: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(4-fluorofenil)urea (4a-17)

25 Se obtuvo el compuesto (4a-17) a partir del intermedio (3a-1) e isocianato de 4-fluoro-fenilo por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 72,8%.

^1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,12(s, 1H), 8,80(s, 1H), 8,75(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,02(s, 2H), 7,55(d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,48(t, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,25(d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,13(t, $J=8,0$ Hz, 2H) ppm. LCMS m/z: 365,1 [M + H].

Ejemplo 22: Preparación de (S)-1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(1-fenetil)urea (4a-18)

30 Se obtuvo el compuesto (4a-18) a partir del intermedio (3a-1) e isocianato de (S)-2-metilbencilo por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 74,6%.

^1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,12(s, 1H), 8,51(d, $J=8,8$ Hz 1H), 7,96(s, 1H), 7,47(d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,36(s, 4H), 7,26(s, 2H), 7,18(d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,98(d, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,86-4,83(m, 1H), 1,41(d, $J=6,4$ Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 23: Preparación de (R)-1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(1-fenetil)urea (4a-19)

35 Se obtuvo el compuesto (4a-19) a partir del intermedio (3a-1) e isocianato de (R)-2-metilbencilo por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 74,0%.

^1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,15(s, 1H), 8,55(s, 1H), 8,49(s, 1H), 7,95(s, 1H), 7,47(d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,36(d, $J=4,0$ Hz, 4H), 7,25(m, 1H), 7,18(d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,68(d, $J=7,6$ Hz, 1H), 4,84(m, 1H), 1,41(d, $J=6,8$ Hz, 3H) ppm. LCMS m/z: 375,4 [M + H].

40 Ejemplo 24: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(metilciclohexil)urea (4a-20)

Se obtuvo el compuesto (4a-20) a partir del intermedio (3a-1) e isocianato de ciclohexanometilo por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 52,1 %.

45 ^1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,11(s, 1H), 8,50(s, 1H), 8,44(s, 2H), 7,94(s, 1H), 7,46(d, $J=9,2$ Hz, 2H), 7,17(d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,11(d, $J=7,6$ Hz, 1H), 3,50-3,45(m, 1H), 1,83-1,80(m, 2H), 1,68-65(m, 2H), 1,56-1,53(m, 1H), 1,36-1,28(m, 2H), 1,22-1,16(m, 3H) ppm. LCMS m/z: 353,2 [M + H].

Ejemplo 25: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-ciclohexilurea (4a-21)

Se obtuvo el compuesto (4a-21) a partir del intermedio (3a-1) e isocianato de ciclohexilo por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 48,7%.

LCMS m/z 353,2[M + H].

5 Ejemplo 26: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(6-quinolil)urea (4a-22)

Se obtuvo el compuesto (4a-22) a partir del intermedio (3a-1) y éster de carbimida-6-quinolilo por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 69,2%.

MS m/z 398,1 [M + H].

Ejemplo 27: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-piridilurea (4a-23)

10 Se obtuvo el compuesto (4a-23) a partir del intermedio (3a-1) y éster de carbimida-3-piridilo por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 66,2%.

¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,16(s, 1H), 9,44(s, 1H), 9,40(s, 1H), 8,68(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,23(s, 1H), 8,03-7,96(m, 2H), 7,57(d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,38(s, 1H), 7,25(d, *J*=8,8 Hz, 2H) ppm. LCMS m/z: 348,3 [M + H].

15 Ejemplo 28: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea (4a-24)

Se obtuvo el compuesto (4a-24) a partir del intermedio (3a-1) y 1-fenil-3-terc-butil-carbimida-5-pirazol éster por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 68,8%.

¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,13(s, 1H), 9,16(s, 1H), 8,50(s, 1H), 8,45(s, 1H), 8,03(s, 1H), 7,55-7,50(m, 6H), 7,43(d, *J*=4,8 Hz, 1H), 7,23(d, *J*=9,2 Hz, 2H), 6,40(s, 1H), 1,29(s, 9H) ppm.

20 Ejemplo 29: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-terc-butilisoxazol-5-il)urea (4a-25)

Se obtuvo el compuesto (4a-25) a partir del intermedio (3a-1) y éster de 3-terc-butil-isocianato-5-isoxazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 74,8%.

¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,14(s, 1H), 9,56(s, 1H), 8,94(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,06(s, 1H), 7,56(d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,27(d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,52(s, 1H), 1,30(s, 9H) ppm.

25 Ejemplo 30: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea (4a-26)

Se obtuvo el compuesto (4a-26) a partir del intermedio (3a-1) y éster de 5-terc-butil-isocianato-3-isoxazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 76,0%.

¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,15(s, 1H), 9,57(s, 1H), 8,95(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,06(s, 1H), 7,56(d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,27(d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,52(s, 1H), 1,30(s, 9H) ppm.

30 Ejemplo 31: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-metil-pirazol-5-il)urea (4a-27)

Se obtuvo el compuesto (4a-27) a partir del intermedio (3a-1) y éster de 1-metil-3-isopropil-isocianato-5-pirazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 68,0%.

35 ¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,12(s, 1H), 9,01(s, 1H), 8,55(s, 1H), 8,50(s, 1H), 8,02(s, 1H), 7,56(d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,25(d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,02(s, 1H), 3,61(s, 3H), 2,71-2,82(m, 1H), 1,17(d, *J*=8,0 Hz, 6H) ppm. LCMS m/z 380,4[M + H].

Ejemplo 32: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(5-trifluorometil)isoxazol-3-il)urea (4a-28)

Se obtuvo el compuesto (4a-28) a partir del intermedio (3a-1) y éster de 5-trifluorometil-isocianato-3-isoxazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 66,2%.

LCMS m/z 406,3 [M + H].

40 Ejemplo 33: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-2-metilfenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea (4a-29)

Se obtuvo el compuesto (4a-29) a partir del intermedio (3a-2) y éster de 5-terc-butil-isocianato-3-isoxazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 68,4%.

¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,14 (s, 1H), 9,95(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,42(s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91(d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,20(d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,13(dd, *J*=2,8 Hz, *J*=6,0 Hz, 1H), 6,47(s, 1H), 2,28(s, 1H), 1,30(s, 9H) ppm.

Ejemplo 34: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-2-fluorofenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea (4a-30)

Se obtuvo el compuesto (4a-30) a partir del intermedio (3a-3) y éster de 5-terc-butil-isocianato-3-isoxazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 71,4%.

5 ^1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,18 (s, 1H), 9,87(s, 1H), 8,86(s, 1H), 8,53(s, 1H), 8,18(d, $J=11,6$ Hz, 2H), 7,44(d, $J=10,4$ Hz, 1H), 7,17(d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,51(s, 1H) 1,30(s, 9H) ppm.

Ejemplo 35: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea (4a-31)

Se obtuvo el compuesto (4a-31) a partir del intermedio 4-(pirazolopirimidina-4-fenoxil)-3-fluoroanilina y éster de 5-terc-butil-isocianato-3-isoxazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 75,4%.

10 ^1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,27 (s, 1H), 9,63(s, 1H), 9,13(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,29(s, 1H), 7,67(d, $J=10,4$ Hz, 1H), 7,41(t, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,23(d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,50(s, 1H) 1,30(s, 9H) ppm.

Ejemplo 36: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-clorfenil)-3-(3-terc-butil-1-metilpirazol-5-il)urea (4a-32)

Se obtuvo el compuesto (4a-32) a partir del intermedio 4-(pirazolopirimidina-4-fenoxil)-3-cloroanilina y éster de 3-terc-butil-1-metil-isocianato-5-pirazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 71,4%.

15 ^1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,23 (s, 1H), 9,30(s, 1H), 8,71(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,24(s, 1H), 7,89(d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,44-7,38(m, 2H), 6,07(s, 1H), 3,62(s, 3H), 1,22(s, 9H) ppm.

LCMS m/z 408,2[M + H].

Ejemplo 37: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3,5-difluorofenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea (4a-33)

20 Se obtuvo el compuesto (4a-33) a partir del intermedio 4-(pirazolopirimidina-4-fenoxil)-3,5-difluoroanilina y éster de 5-terc-butil-isocianato-3-isoxazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 68,9%.

LCMS m/z 429,4[M + H].

Ejemplo 38: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)urea (4a-34)

25 Se obtuvo el compuesto (4a-34) a partir del intermedio (3a-1) y éster de 3-terc-butil-1-metil-isocianato-5-pirazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 72,1%.

^1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,13 (s, 1H), 9,19(s, 1H), 9,03(br s, 1H), 8,54(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,03(s, 1H), 7,56(d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,25(d, $J=8,0$ Hz, 2H), 6,06(s, 1H), 3,62(s, 3H), 1,22(s, 9H) ppm.

30 Ejemplo 39: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)1H-pirazol-5-il)urea (4a-35)

Se obtuvo el compuesto (4a-35) a partir del intermedio (3a-1) y éster de 3-trifluorometil-1-metil-isocianato-5-pirazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 70,1%.

^1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,15 (s, 1H), 9,19(s, 1H), 9,13(br s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,06(s, 1H), 7,57(d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,27(d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,63(s, 1H), 3,79(s, 3H) ppm.

35 Ejemplo 40: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)3-fluorofenil)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)1H-pirazol-5-il)urea (4a-36)

Se obtuvo el compuesto (4a-36) a partir del intermedio 4-(pirazolopirimidina-4-fenoxil)-3-cloroanilina y éster de 3-trifluorometil-1-metil-isocianato-5-pirazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 72,4%.

40 ^1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,23 (s, 1H), 9,41(s, 1H), 9,13(br s, 1H), 8,53(s, 1H), 8,33(s, 1H), 7,69(d, $J=12,8$ Hz, 1H), 7,41(t, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,28(d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,64(s, 1H), 3,79(s, 3H) ppm.

Ejemplo 41: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-2-nitrofenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea (4a-37)

Se obtuvo el compuesto (4a-37) a partir del intermedio 4-(pirazolopirimidina-4-fenoxil)-2-fluoro-anilina y éster de 5-terc-butil-isocianato-3-isoxazol éster por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 24,4%.

45 LCMS m/z 439,4[M + H].

Ejemplo 42: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(3-terc-butilisoxazol-5-il)urea (4a-38)

Se obtuvo el compuesto (4a-38) a partir del intermedio 4-(pirazolopirimidina-4-fenoxil)-3-fluoro-anilina y éster de 5-terc-butil-isocianato-3-isoxazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 69,1%.

LCMS m/z 412,2[M + H].

5 Ejemplo 43: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-2-metoxifenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il) urea (4a-39)

Se obtuvo el compuesto (4a-39) a partir del intermedio 4-(pirazolopirimidina-4-fenoxil)-2-metoxi-anilina y éster de 3-terc-butil-isocianato-5-isoxazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 69,1 %.

LCMS m/z 424,2[M + H].

10 Ejemplo 44: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-terc-butil-1-(quinolin-7-il)-1H-pirazol-5-il)urea (4a-40)

Se obtuvo el compuesto (4a-40) a partir del intermedio (3a-1) y éster de 3-terc-butil-1-(quinolin-7-il)-isocianato-5-pirazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 69,1%.

MS m/z 520,2[M + H].

15 Ejemplo 45: Preparación de 1-(3-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-trifluorometil)fenil)urea (4a-41)

Se obtuvo el compuesto (4a-41) a partir del intermedio 3-(pirazolopirimidina-4-fenoxil)-anilina y 3-trifluorometil-fenil isocianato por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 79,2%.

¹H RMN(400 MHz, DMSO-d₆): δ 14,18(s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,05(s, 1H), 8,54(s, 1H), 8,11(s, 1H), 7,6-7,59(m, 5H), 7,43(t, J=7,6 Hz, 1H), 7,34(d, J=8,0 Hz, 2H), 6,97(d, J=7,2 Hz, 2H) ppm.

20 Ejemplo 46: Preparación de 1-(3-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil) urea (4a-42)

Se obtuvo el compuesto (4a-42) a partir del intermedio 3-(pirazolopirimidina-4-fenoxil)-anilina y 4-trifluorometil-fenil isocianato por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 80,1%.

¹H RMN(400 MHz, DMSO-d₆): δ 14,19(s, 1H), 9,22(s, 1H), 9,09(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,08(s, 1H), 7,60-7,56(m, 3H), 7,42(t, J=8,0 Hz, 1H), 7,32(d, J=8,0 Hz, 1H), 6,96(d, J=7,6 Hz, 1H) ppm.

25 Ejemplo 47: Preparación de 1-(3-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(4-trifluorometil)fenil)urea (4a-43)

Se obtuvo el compuesto (4a-43) a partir del intermedio 3-(pirazolopirimidina-4-fenoxil)-anilina y 4-trifluorometil-fenil isocianato por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 78,2%.

¹H RMN(400 MHz, DMSO-d₆): δ 14,16(s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,03(s, 1H), 8,53(s, 1H), 8,10(s, 1H), 7,66-7,57(m, 5H), 7,42(t, J=8,0 Hz, 1H), 7,33(d, J=8,8 Hz, 1H), 6,97(d, J=7,2 Hz, 1H) ppm.

30 Ejemplo 48: Preparación de 1-(3-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea (4a-44)

Se obtuvo el compuesto (4a-44) a partir del intermedio 3-(pirazolopirimidina-4-fenoxil)-anilina y éster de 5-terc-butil-isocianato-3-isoxazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 81,6%.

¹H RMN(400 MHz, DMSO-d₆): δ 14,17(s, 1H), 9,58(s, 1H), 8,01(s, 1H), 8,52(s, 1H), 8,10(s, 1H), 7,58(s, 1H), 7,42(t, J=8,4 Hz, 1H), 6,99(d, J=7,6 Hz, 1H), 6,48(s, 1H), 1,28(s, 9H) ppm.

35 Ejemplo 49: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(3-terc-butil-1-metilpirazol-5-il)urea (4a-45)

Se obtuvo el compuesto (4a-45) a partir del intermedio 4-(pirazolopirimidina-4-fenoxil)-3-fluoroanilina y éster de 3-terc-butil-1-metil-isocianato-5-pirazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 70,4%.

40 ¹H RMN(400 MHz, DMSO-d₆): δ 14,24 (s, 1H), 9,21(s, 1H), 8,61(s, 1H), 8,52(s, 1H), 8,31(s, 1H), 7,69(d, J=1,2 Hz, 1H), 7,41-7,37(m, 1H), 7,26-7,22(m, 1H), 6,07(s, 1H), 3,62(s, 3H), 1,22(s, 9H) ppm.

Ejemplo 50: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-clorfenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea (4a-46)

Se obtuvo el compuesto (4a-46) a partir del intermedio 4-(pirazolopirimidina-4-fenoxil)-3-cloroanilina y éster de 5-terc-butil-isocianato-3-isoxazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 78,4%.

45 ¹H RMN(400 MHz, DMSO-d₆): δ 14,25 (s, 1H), 9,68(s, 1H), 9,10(s, 1H), 8,52(s, 1H), 8,26(s, 1H), 7,89(d, J=4,0 Hz, 1H), 7,49-7,41(m, 2H), 6,53(s, 1H) 1,30(s, 9H) ppm.

Ejemplo 51 no inventivo: Preparación de N-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-4-brombenzamida (4a-47)

Se añadieron ácido 4-bromobenzoico (265 mg, 1,32 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT, 178,8 mg, 1,32 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida (EDCI, 254,6 mg, 1,32 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (DIEA, 0,33 ml, 2,0 mmol) a 25 ml de tetrahidrofurano y se agitó a temperatura normal durante la reacción de 30 minutos, se añadió el compuesto (3a-1) (300 mg, 1,32 mmol) para aumentar la temperatura hasta 60°C y se sometió a reacción durante la noche. Después de la reacción y de enfriar, se añadieron 5 ml de agua con hielo para separar una gran cantidad de sólidos, los sólidos se sometieron a extracción y se lavaron para obtener 390 mg del compuesto (4a-47) con un rendimiento de 72,1%.

¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,18(s, 1H), 10,49(s, 1H), 8,53(s, 1H), 8,11(br s, 1H), 7,95(d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,88(d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,79(d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,34(d, *J*=9,2 Hz, 2H) ppm.

Ejemplo 52 no inventivo: Preparación de N-(3-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-4-brombenzamida (4a-48)

Se obtuvo el compuesto (4a-48) a partir del intermedio 3-(pirazolopirimidina-4-fenoxil)-anilina y ácido 4-bromobenzoico por el método de síntesis del compuesto (4a-47) con un rendimiento de 76,6%.

¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,19(s, 1H), 10,51(s, 1H), 8,53(s, 1H), 8,16(s, 1H), 7,91(d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,83(s, 1H), 7,76(d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,71(d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,49(t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,09(dd, *J*=1,6 Hz, 6,4 Hz, 1H) ppm. LCMS m/z: 410,0 [M + H].

Ejemplo 53 no inventivo: Preparación de N-(3-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-4-fluorobenzamida (4a-49)

Se obtuvo el compuesto (4a-49) a partir del intermedio 3-(pirazolopirimidina-4-fenoxil)-anilina y ácido 3-fluorobenzoico por el método de síntesis del compuesto (4a-47) con un rendimiento de 76,0%.

¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,18(s, 1H), 10,50(s, 1H), 8,53(s, 1H), 8,15(s, 1H), 7,84-7,70(m, 4H), 7,62(d, *J*=6,0Hz, 1H), 7,59(t, *J*=4,0Hz, 1H), 7,57-7,46(m, 1H), 7,09(d, *J*=2,0Hz, 1H) ppm. LCMS m/z: 350,1 [M + H].

Ejemplo 54 no inventivo: Preparación de N-(3-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-4-(trifluorometil)benzamida (4a-50)

Se obtuvo el compuesto (4a-50) a partir del intermedio 3-(pirazolopirimidina-4-fenoxil)-anilina y ácido 4-(trifluorometil)benzoico por el método de síntesis del compuesto (4a-47) con un rendimiento de 71,2%.

¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,18(s, 1H), 10,66(s, 1H), 8,53(s, 1H), 8,15(d, *J*=8,4 Hz, 3H), 7,93(d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,84(s, 1H), 7,72(d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,50(t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,12(dd, *J*=2,0 Hz, *J*=6,4 Hz, 1H) ppm. LCMS m/z: 400,3 [M + H].

Ejemplo 55 no inventivo: Preparación de N-(3-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-2-(4-clorofenil)acetamida (4a-51)

Se obtuvo el compuesto (4a-51) a partir del intermedio 3-(pirazolopirimidina-4-fenoxil)-anilina y ácido 4-clorofenilacético por el método de síntesis del compuesto (4a-47) con un rendimiento de 67,8%.

¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,17(s, 1H), 10,47(s, 1H), 8,50(s, 1H), 8,12(s, 1H), 7,68-7,34(m, 8H), 7,00(d, *J*=1,2Hz, 1H), 3,67(s, 1H) ppm. LCMS m/z: 380,1 [M + H].

Ejemplo 56: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-feniltiourea (4a-52)

Se obtuvo el compuesto (4a-52) a partir del intermedio (3a-1) e isotiocianato de fenilo por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 82,0%.

¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,13(s, 1H), 8,80(s, 1H), 8,72(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,03(s, 2H), 7,56(d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,47 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,31-7,24(m, 4H), 6,98(t, *J*=8,0 Hz, 1H) ppm. LCMS m/z: 365,1 [M + H].

Ejemplo 57: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-trifluorometilfenil)tiourea (4a-53)

Se obtuvo el compuesto (4a-53) a partir del intermedio (3a-1) e isotiocianato de 3-trifluorometil-fenilo por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 79,8%.

LCMS m/z 431,02[M + H].

Ejemplo 58: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-2-fluorofenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea (4a-54)

Se obtuvo el compuesto (4a-54) a partir del intermedio 4-(pirazolopirimidina-4-fenoxil)-2-fluoroanilina e isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilo por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 66%.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,19(s, 1H), 9,55(s, 1H), 8,74(s, 1H), 8,53(s, 1H), 8,21(s, 1H), 8,13(d, *J*=2,4 Hz,

2H), 7,64(s, 2H), 7,43(d, $J=11,6$ Hz, 1H), 7,17(d, $J=8,8$ Hz, 1H). LCMS m/z 467,1 [M + H].

Ejemplo 59: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-2-clorofenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea (4a-55)

5 Se obtuvo el compuesto (4a-55) a partir del intermedio 4-(pirazolopirimidina-4-fenoxil)-2-cloroanilina e isocianato de 4-cloro-3-trifluorometil fenilo por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 68%.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,20(s, 1H), 9,56(s, 1H), 8,70(s, 1H), 8,54(s, 1H), 8,21(s, 1H), 8,13(d, $J=4,8$ Hz, 2H), 7,68(s, 2H), 7,43(d, $J=11,6$ Hz, 1H), 7,15(d, $J=8,8$ Hz, 1H). LCMS m/z 483,0[M + H].

Ejemplo 60: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea (4a-56)

10 Se obtuvo el compuesto (4a-56) a partir del intermedio 4-(pirazolopirimidina-4-fenoxil)-3-fluoroanilina y éster de 1-fenil-3-terc-butil-isocianato-5-pirazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 86%.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,23(s, 1H), 9,33(s, 1H), 8,53(s, 1H), 8,50(s, 1H), 8,30(s, 1H), 7,66(d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,55(d, $J=4,4$ Hz, 4H), 7,43-7,39(m, 2H), 7,21(d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,40(s, 1H), 1,29(s, 9H) ppm. LCMS m/z 487,1[M + H].

15 Ejemplo 61: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-fluorofenil)-3-(3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea (4a-57)

Se obtuvo el compuesto (4a-57) a partir del intermedio 4-(pirazolopirimidina-4-fenoxil)-3-cloroanilina y éster de 1-fenil-3-terc-butil-isocianato-5-pirazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 87%.

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,22(s, 1H), 9,31(s, 1H), 8,53(s, 1H), 8,50(s, 1H), 8,23(s, 1H), 7,85(d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,55(d, $J=4,4$ Hz, 4H), 7,43-7,39(m, 2H), 7,34(d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,40(s, 1H), 1,29(s, 9H) ppm.

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6): δ 170,3, 162,2, 160,8, 156,8, 154,8, 151,7, 142,1, 138,6, 136,8, 131,7, 129,3, 127,2, 126,0, 124,5, 124,2, 119,2, 118,1, 101,0, 96,1, 32,0, 30,1 ppm. LCMS m/z 503,1 [M + H].

Ejemplo 62: Preparación de ácido 5-(3-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)carbamido)-3-terc-butil-1H-pirazol-1-carboxílico (4a-58)

25 Se obtuvo el compuesto (4a-58) a partir del intermedio (3a-1) y éster de 1-Boc-3-terc-butil-isocianato-5-pirazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 86%.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,12 (s, 1H), 11,99(s, 1H), 9,31(s, 1H), 8,93(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,02(s, 1H), 7,54(d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,24(d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,00(s, 1H), 1,26(s, 9H) ppm. LCMS m/z 435,1 [M- H].

30 Ejemplo 63: Preparación de ácido 5-(3-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluoro-fenil)carbamido)-3-terc-butil-1 H-pirazol-1-carboxílico (4a-59)

Se obtuvo el compuesto (4a-59) a partir del intermedio 4-(pirazolopirimidina-4-fenoxil)-3-fluoroanilina y éster de 1-Boc-3-terc-butil-isocianato-5-pirazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 84%.

35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,12 (s, 1H), 11,99(s, 1H), 9,31(s, 1H), 8,93(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,02(s, 1H), 7,65(dd, $J=2,4$ Hz, $J=10,8$ Hz, 1H), 7,40(t, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,22(d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,00(s, 1H), 1,26(s, 9H) ppm. LCMS m/z 453,1 [M- H].

Ejemplo 64: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(3-terc-butil-1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-5-il)urea (4a-60)

40 Se obtuvo el compuesto (y11728) a partir del intermedio 4-(pirazolopirimidina-4-fenoxil)-3-fluoroanilina y éster de 1-(4-fluorofenil)-3-terc-butil-isocianato-5-pirazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 79%.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,23(s, 1H), 9,29(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,49(s, 1H), 8,30(s, 1H), 7,65-7,56(m, 3H), 7,38(t, $J=8,8$ Hz, 3H), 7,18(d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,38(s, 1H), 1,29(s, 9H) ppm. LCMS m/z 505,2[M + H].

Ejemplo 65: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-terc-butil-1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)urea (4a-61)

45 Se obtuvo el compuesto (4a-61) a partir del intermedio (3a-1) y éster de 1-ciclopentil-3-terc-butil-isocianato-5-pirazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 92%.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,15 (s, 1H), 9,38(s, 1H), 8,79(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,03(s, 1H), 7,56(d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,24(d, $J=8,0$ Hz, 2H), 6,05(s, 1H), 4,63-4,55(m, 1H), 1,99-1,92(m, 4H), 1,84-1,81(m, 2H), 1,60-1,56(m, 2H),

1,22(s, 9H) ppm. LCMS m/z 461,2[M + H].

Ejemplo 66: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(3-terc-butil-1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)urea (4a-62)

5 Se obtuvo el compuesto (4a-62) a partir del intermedio 4-(pirazolopirimidina-4-fenoxil)-3-fluoroanilina y éster de 1-ciclopentil-3-terc-butil-isocianato-5-pirazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 94%.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,23(s, 1H), 9,17(s, 1H), 8,52(s, 1H), 8,49(s, 1H), 8,30(s, 1H), 7,68(dd, $J=2,4$ Hz, $J=10,8$ Hz, 1H), 7,40(t, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,24(d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,05(s, 1H), 4,55-4,48(m, 1H), 1,98-1,89(m, 4H), 1,88-1,80(m, 2H), 1,62-1,56(m, 2H), 1,22(s, 9H) ppm.

10 ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6): δ 162,1, 158,4, 156,7, 154,8, 152,3, 152,1, 138,9, 135,8, 132,9, 131,7, 124,2, 114,4, 106,4, 100,9, 94,7, 57,00, 31,8, 30,3, 23,9ppm. LCMS m/z 479,2[M + H].

Ejemplo 67: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-terc-butil-tiazol-2-il)urea (4a-63)

Se obtuvo el compuesto (4a-63) a partir del intermedio (3a-1) y éster de 4-terc-butil-2-isocianato tiazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 76%.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,06(s, 1H), 10,60(s, 1H), 8,99(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,07(s, 1H), 7,57(d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,28(d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,65(s, 1H), 1,26(s, 9H) ppm. LCMS m/z 410,1[M+H].

Ejemplo 68: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(4-feniltiazol-2-il)urea (4a-64)

Se obtuvo el compuesto (4a-64) a partir del intermedio (3a-1) y éster de 4-fenil-2-isocianato tiazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 71%.

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,14(s, 1H), 10,76(s, 1H), 9,06(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,06(s, 1H), 7,90(d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,60(d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,56(s, 1H), 7,43(t, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,34-7,29(m, 3H) ppm. LCMS m/z 430,1[M + H].

Ejemplo 69: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(benzotiazol-2-il)urea (4a-65)

Se obtuvo el compuesto (4a-65) a partir del intermedio (3a-1) y éster de 2-fenil isocianato benzotiazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 69%.

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,14 (s, 1H), 10,85(s, 1H), 9,33(s, 1H), 8,52(s, 1H), 8,07(s, 1H), 7,91(d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,64(d, $J=8,4$ Hz, 3H), 7,40(t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,30(d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,25(t, $J=8,0$ Hz, 1H) ppm. LCMS m/z 404,1[M + H].

Ejemplo 70: Preparación de 1-(3-(1H-pirazolopirimidina-4-amido)fenil)-3-(3-cloro-4-(fluorofenil)urea (4b-1)

30 Después de añadir 60 ml de alcohol n-butílico a 1-(3-aminofenil)-3-(3-cloro-4-(fluorofenil)urea (1,4 g), cantidad catalítica de ácidos clorhídricos se agitó a temperatura normal durante 20 minutos; se añadieron 780 mg de 4-cloro-1H-pirazolopirimidina (intermedio 2); se aumentó la temperatura a 100°C para someter a reacción durante 2,5 horas, después de lo cual los disolventes se secaron por centrifugación; se añadió carbonato de potasio para ajustar correctamente el valor del pH, se usó acetato de etilo para extraer dos veces; después de secar por centrifugación y agitar la capa de acetato de etilo, el producto de reacción se introdujo en una columna para purificación con diclorometano y metanol en una relación de 24:1, obteniendo así 1,71 g de un sólido con un rendimiento de 86,6%.

35 ^1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,65(s, 1H), 10,02(s, 1H), 8,88(d, $J=11,2$ Hz, 1H), 8,40(s, 1H), 8,31(s, 2H), 8,03(m, 6H), 7,83(t, $J=6,4$ Hz, 1H), 7,57(d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,37-7,27(m, 3H), 7,19(d, $J=7,6$ Hz, 1H) ppm.

Ejemplo 71: Preparación de (R)-1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-amido)fenil)-3-(1-fenetil)urea (4b-2)

40 Se obtuvo el compuesto (4b-2) a partir del intermedio (2) y (R)-1-(4-amido-fenil)-3-(1-fenetil)urea por el método de síntesis del compuesto (4b-1) con un rendimiento de 87,9%.

^1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,56(s, 1H), 9,86(s, 1H), 8,41(s, 1H), 8,32(s, 1H), 8,01(s, 1H), 7,61(s, 2H), 7,40-7,34(m, 6H), 7,26-7,23(m, 1H), 6,62(d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,84-4,81(m, 1H), 1,39(d, $J=6,8$ Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 72: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-amido)-3-(3-metoxifenil)urea (4b-3)

45 Se obtuvo el compuesto (4b-3) a partir del intermedio (2) y 1-(4-amido-fenil)-3-(3-metoxifenil)urea por el método de síntesis del compuesto (4b-1) con un rendimiento de 87,6%.

^1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,59(s, 1H), 9,93(s, 1H), 8,69(d, $J=5,6$ Hz, 2H), 8,35(s, 1H), 8,15(s, 1H), 7,71(d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,47(d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,21-7,16(m, 2H), 6,93(d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,56-6,53(m, 1H), 3,74(s, 3H) ppm.

Ejemplo 73: Preparación de (S)-1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-amido)fenil)-3-(1-fenetil)urea (4b-4)

Se obtuvo el compuesto (4b-4) a partir del intermedio (2) y (S)-1-(4-amido-fenil)-3-(1-fenetil)urea por el método de síntesis del compuesto (4b-1) con un rendimiento de 85,6%.

5 ^1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,55(s, 1H), 9,85(s, 1H), 8,40(s, 1H), 8,32(s, 1H), 8,01(s, 1H), 7,61(s, 2H), 7,40-7,34(m, 6H), 7,26-7,22(m, 1H), 6,61(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 4,84-4,81(m, 1H), 1,39(d, $J=6,8\text{ Hz}$, 3H) ppm.

Ejemplo 74: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-amido)fenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea (4b-5)

Se obtuvo el compuesto (4b-5) a partir del intermedio (2) y 1-(4-amido-fenil)-3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)urea por el método de síntesis del compuesto (4b-1) con un rendimiento de 88,6%.

10 ^1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,60(s, 1H), 9,95(s, 1H), 9,17 (s, 1H) H), 8,86(s, 1H), 8,36(s, 1H), 8,15(b, 1H), 8,14(s, 1H), 7,75(d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 7,67-7,61(m,2H), 7,49(d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H) ppm.

Ejemplo 75: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-amido)fenil)-3-(4-metoxifenil)urea (4b-6)

Se obtuvo el compuesto (4b-6) a partir del intermedio (2) y 1-(4-amido-fenil)-3-(4-metoxifenil)urea por el método de síntesis del compuesto (4b-1) con un rendimiento de 88,0%.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,57 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,15 (b, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,45 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 7,35 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 6,86 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 3,71 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 76: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-amido)fenil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)urea (4b-7)

Se obtuvo el compuesto (4b-7) a partir del intermedio (2) y 1-(4-amido-fenil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)urea por el método de síntesis del compuesto (4b-1) con un rendimiento de 87,2%.

20 ^1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,62(s, 1H), 10,14(s, 1H), 8,86(s, 1H), 8,37(s, 2H), 8,34(s, 1H), 8,11(b, 1H), 7,67-7,62(m, 3H), 7,46(d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 6,89(s, 2H), 2,23(s, 3H), 2,18(s, 6H) ppm.

Ejemplo 77: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-amido)fenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea (4b-8)

Se obtuvo el compuesto (4b-8) a partir del intermedio N¹-(pirazolopirimidina-4-il)fenil-1,4-diamina y éster de 3-terc-butil-isocianato-5-isoxazol por el método de síntesis del compuesto (4b-1) con un rendimiento de 52,7%.

25 ^1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,57 (s, 1H), 10,04(s, 1H), 9,74(s, 1H), 8,42(s, 1H), 8,24(s, 1H), 8,14(s, 1H), 7,32(d, $J=6,8\text{ Hz}$, 2H), 7,12(t, $J=7,6\text{ Hz}$, 1H), 6,45(s, 1H), 1,26(s, 9H) ppm.

Ejemplo 78: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-sulfidril)fenil)-3-(4-trifluorometil)fenil)urea (4c-1)

Se obtuvo el compuesto (4c-1) a partir del intermedio (3c-1) e isocianato de p-trifluorometil fenilo por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 46,6%.

LCMS m/z 431,0[M + H].

30 Ejemplo 79: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-sulfidril)fenil)-3-(3-trifluorometil)fenil)urea (4c-2)

Se obtuvo el compuesto (4c-2) a partir del intermedio (3c-1) e isocianato de 2-(trifluorometil)fenilo por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 42,3%.

^1H RMN(400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,09(s, 1H), 9,22(s, 2H), 8,64(s, 1H), 8,04(s, 2H), 7,62-7,54(m, 4H), 7,36(d, $J=7,2\text{ Hz}$, 1H), 7,27(d, $J=8,4\text{ Hz}$, 2H) ppm.

35 LCMS m/z 431,0[M + H].

Ejemplo 80: Preparación de 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-sulfidril)fenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea (4c-3)

Se obtuvo el compuesto (4c-3) a partir del intermedio (3c-1) y éster de 5-terc-butil-isocianato-3-isoxazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 42,6%.

LCMS m/z 410,2[M + H].

40 Ejemplo 81: Preparación de 1-(4-(1 metil-1H-pirazolopirimidina-4-fenoxil)fenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea(5a-1)

Se añadieron hasta 70 mg de hidróxido de potasio (1,21 mmol) a disolución en DMF (20 ml) de 500 mg (1,21 mmol) del compuesto (4a-1), se agitó a temperatura normal durante 30 minutos y luego se añadió yoduro de metilo (0,07 ml, 1,21 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura normal; después de la reacción se usaron agua y acetato de etilo para extraer 3 veces, y la capa de acetato de etilo se secó por centrifugación y se introdujo en una columna para purificación hasta obtener 320 mg del producto con un rendimiento de 71,4%.

45

¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,17(s, 1H), 8,96(s, 1H), 8,55(s, 1H), 8,07(s, 2H), 7,70-7,64(m, 4H), 7,57(d, 1H), 7,67-7,62(m, *J*=8,4Hz, 2H), 7,26(d, *J*=8,8Hz, 2H) 4,05(s, 3H) ppm.

Ejemplo 82: Preparación de 1-(4-(1-metil-1H-pirazolopirimidina-4-fenoxil)fenil)-3-(3-metoxifenil)urea (5a-2)

5 Se obtuvo el compuesto (5a-2) a partir del compuesto (4a-5) y yoduro de metilo por el método de síntesis del compuesto (5a-1) con un rendimiento de 78,6%.

¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,82(s, 1H), 8,75(s, 1H), 8,55(s, 1H), 8,05(s, 1H), 7,55(d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,26-7,17(m, 4H), 6,95(d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,57(d, *J*=8,4 Hz, 1H) ppm..

LCMS m/z: 391,4 [M + H].

Ejemplo 83: Preparación de 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(4-(1-metil-1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)urea(5a-3)

10 Se obtuvo el compuesto (5a-3) a partir del compuesto (4a-26) y yoduro de metilo por el método de síntesis del compuesto (5a-1) con un rendimiento de 76,0%.

¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,57(s, 1H), 8,95(s, 1H), 8,55(s, 1H), 8,08(s, 1H), 7,56(d, *J*=9,2 Hz, 2H), 7,27(d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,52(s, 1H), 4,05(s, 3H), 1,30(s, 9H) ppm.

15 Ejemplo 84: Preparación de 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(4-(1-isopropil-1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)urea (5a-4)

Se obtuvo el compuesto (5a-4) a partir del compuesto (4a-26) y 2-bromopropano por el método de síntesis del compuesto (5a-1) con un rendimiento de 69,0%.

LCMS m/z:436,2 [M + H].

20 Ejemplo 85: Preparación de 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(4-(1-(2-morfolinetil)-1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)urea (5a-5)

25 Se añadió hidróxido de potasio (70 mg, 1,21 mmol) a disolución en DMF (20 ml) de 275 mg (1,21 mmol) del compuesto (3a-1) y se agitó a temperatura normal durante 30 minutos, luego se añadió hidrocloreuro de 4-(2-cloroetil)morfolina (224 mg, 1,21 mmol) a la reacción durante 6 horas a 80°C, la disolución de reacción se extrajo con una gran cantidad de agua y acetato de etilo; después de la reacción, la disolución de reacción se extrajo con agua y acetato de etilo 3 veces, y la capa de acetato de etilo se secó por centrifugación y se introdujo en una columna para purificación hasta obtener 280 mg de 4-(1-(2-morfolinetil)-pirazolopirimidina-4-fenoxi) anilina con un rendimiento de 68,1%.

Se obtuvo el compuesto (5a-5) a partir del intermedio 4-(1-(2-(morfolinetil)-pirazolopirimidina-4-fenoxil)anilina y éster de 3-terc-butil-isocianato-5-isoxazol por el método de síntesis del compuesto (4a-1) con un rendimiento de 72,1%.

30 ¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,60(s, 1H), 9,06(s, 1H), 8,54(s, 1H), 8,11(s, 1H), 7,56(d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,27(d, *J*=8,4 Hz, 2H), 6,52(s, 1H), 4,56(br s, 1H), 3,46(s, 4H), 2,80(s, 2H), 2,43(s, 4H), 1,30(s, 9H) ppm.

Ejemplo 86: Preparación de 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(4-(1-(3-dimetilaminopropil)-1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)urea (5a-6)

35 Se obtuvo el compuesto (5a-6) a partir del intermedio (3a-1) y 3-cloro-N,N-dimetilpropil-1-amina por el método de síntesis del compuesto (5a-5) con un rendimiento de 49,1%.

¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,77(s, 1H), 9,59(s, 1H), 8,57(s, 1H), 8,11(s, 1H), 7,58(d, *J*=9,2 Hz, 2H), 7,26(d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,52(s, 1H), 4,52(t, *J*=6,4 Hz, 2H), 2,98(t, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,64(s, 6H), 2,24(t, *J*=7,6 Hz, 2H), 1,30(s, 9H) ppm.

40 Ejemplo 87: Preparación de 1-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-il)-3-(4-(1-isopropil-1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)urea (5a-7)

Se obtuvo el compuesto (5a-7) a partir del intermedio (3a-1) y 3-bromopropano y 5-terc-butil-3-aminopirazol por el método de síntesis del compuesto (5a-5) con un rendimiento de 54,2%.

¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,00(s, 1H), 9,31(br s, 1H), 8,95(s, 1H), 8,53(s, 1H), 8,03(s, 1H), 7,55(d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,24(d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,00(s, 1H), 5,17-5,11(m, 1H), 1,50(d, *J*=6,0 Hz 6H), 1,26(s, 9H) ppm.

45 LCMS m/z:435,2 [M + H].

Ejemplo 88: Preparación de 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(4-(1-(2-morfolinetil)-1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)urea (5a-8)

Se obtuvo el compuesto (5a-8) a partir del intermedio (3a-1) e hidrocloruro de 4-(2-cloroetil)morfolina y 5-terc-butil-3-aminopirazol por el método de síntesis del compuesto (5a-5) con un rendimiento de 51,0%.

¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,99(s, 1H), 9,30(br s, 1H), 8,94(s, 1H), 8,54(s, 1H), 8,07(s, 1H), 7,50(d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,25(d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,00(s, 1H), 4,56(t, *J*=6,4 Hz 2H), 3,46(s, 4H), 2,80(t, *J*=6,0 Hz 2H), 2,42(s, 4H), 1,26(s, 9H) ppm.

Ejemplo 89: Preparación de 1-(4-(1-(4-bromofenil)-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea (5a-9)

Se obtuvo el compuesto (5a-9) a partir del compuesto (4a-26) y bromuro de 4-bromobencilo por el método de síntesis del compuesto (5a-1) con un rendimiento de 86,7%.

LCMS *m/z*: 562,2[M + H].

Ejemplo 90: Ensayo de actividad de inhibición de cinasa del derivado de pirazolopirimidina de la invención

El propósito de este experimento fue ensayar la actividad inhibidora del compuesto de la invención para cinasa *in vitro* con el método de marcado isotópico (se marcó el grupo fosfato y en ATP). En este experimento, se ensayó la inhibición de la actividad *in vitro* de dichas cinasas como FLT3, VEGFR2, FLT1, FLT4, RET, c-RAF, B-RAF, c-KIT, PDGF_α, PDGF_β, FGFR2, FGFR1, EphA2, EphB2, SRC, ABL, ALK y Met respectivamente. La estaurosporina fue la molécula de referencia (o el control positivo). La actividad de inhibición de cinasa del compuesto de ensayo se expresó por concentración inhibidora del 50% (CI₅₀) o la tasa de inhibición de la actividad de cinasa del compuesto de ensayo en una concentración de 10 μM. El valor CI₅₀ pudo obtenerse calculando la tasa de inhibición de la actividad de cinasa del compuesto de ensayo en distintas concentraciones.

1) Materiales experimentales:

20 mM ácido 3-(N-morfolinil)propanosulfónico (MOPS); 1 mM ácido etilendiaminetetraacético (EDTA), 0,01% Brij 35 (Brij-35), 5% glicerol, 0,1% mercaptoetanol, 1 mg/ml albúmina de suero bovino (BSA), 10 mM disolución de dicloruro manganeso (MnCl₂), 0,1 mg/ml ácido glutámico/tirosina (4:1) polipéptido (poly(Glu, Tyr)4:1), 50 μM EAIYAAPFAKKK (sustrato de FLT3), 0,33 mg/ml proteína mielina básica (sustrato de VEGFR2), 250 μM KKKSPGEYVNIEFG (sustrato de FLT1(h)), 500 μM GGESEYFELVKKKK (sustrato de FLT4(h)), 250 μM KKKSPGEYVNIEFG (sustrato de RET), 0,66 mg/ml proteína mielina básica (sustrato de C-RAF), 250 μM GMEDIYFEMGGKKK (sustrato de c-KIT), 250 μM GMEDIYFEMGGKKK (sustrato de PDGF_α), 250 μM KKKSPGEYVNIEFG (sustrato de FGFR1), 500 μM GGESEYFELVKKKK (sustrato de SRC), 50 μM EAIYAAPFAKKK (sustrato de ABL), 250 μM KKKSPGEYVNIEFG (sustrato de ALK), 250 μM KKKSPGEYVNIEFG (sustrato de Met(h)), 10 mM acetato de magnesio y disolución γ-³³P-ATP, tampón de finalización (3% tampón de fosfato), tampón de lavado (75 mM disolución de fosfato), metanol, membrana Filtermat A, FLT3, VEGFR2, FLT3, VEGFR2, FLT1, FLT4, RET, c-RAF, B-RAF, c-KIT, PDGF_α, PDGF_β, FGFR2, FGFR1, EphA2, EphB2, SRC, ABL, ALK, Met y otras cinasas, y los compuestos de ensayo.

2) Método experimental:

Tampones (8 mM MOPS con valor de pH de 7,0, 0,2 mM EDTA y 10 mM MnCl₂), (5-10 mU) de las cinasas a ensayar (FLT3, VEGFR2, FLT1, FLT4, RET, c-RAF, B-RAF, c-KIT, PDGF_α, PDGF_β, FGFR2, FGFR1, EphA2, EphB2, SRC, ABL, ALK y Met), sustratos de cinasas a ensayar (denominados materiales experimentales), acetato de magnesio 10 mM y disolución de γ-³³P-ATP, y los compuestos de ensayo en distintas concentraciones se añadieron a un tubo de reacción en orden. La reacción comenzó a partir de la adición de MgATP (la concentración de ATP fue el valor Km de la correspondiente cinasa, es decir, la concentración de FLT3 fue 200 μM, aquella de VEGFR2 fue 90 μM, aquella de FLT1 fue 200 μM, aquella de FLT4 fue 200 μM, aquella de RET fue 70 μM, aquella de c-RAF fue 45 μM, aquella de B-RAF fue 200 μM, aquella de c-KIT fue 200 μM, aquella de PDGF_α fue 120 μM, aquella de PDGF_β fue 200 μM, aquella de FGFR2 fue 90 μM, aquella de FGFR1 fue 200 μM, aquella de EphA2 fue 155 μM, aquella de EphB2 fue 10 μM, aquella de SRC fue 45 μM, aquella de ABL fue 45 μM, aquella de ALK fue 200 μM y aquella de Met fue 45 μM), y la reacción se incubó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La reacción finalizó con 5 μl de tampón de fosfato al 3% finalmente y se titularon 10 μl de disolución de reacción a la membrana Filtermat A; la disolución se lavó 3 veces con disolución de fosfato 75 mM durante 5 minutos cada vez, y luego se lavó una vez con metanol. Finalmente, la membrana Filtermat A se secó y se efectuó el recuento de centelleos en la membrana, en donde el recuento de centelleos refleja el grado de fosforilación de los sustratos, de modo que la inhibición de la actividad de cinasa pudo caracterizarse.

3) Resultados experimentales:

La actividad inhibidora del compuesto de la invención para las cinasas (FLT3, VEGFR2, FLT1, FLT4, RET, c-RAF, B-RAF, c-KIT, PDGF_α, PDGF_β, FGFR2, FGFR1, EphA2, EphB2, SRC, ABL, ALK y Met) se ensayó por el método experimental.

Los valores CI₅₀ (valor de actividad inhibidora) de los compuestos de ensayo (4a-2, 4a-6, 4a-25 and 4a-31) para

varias cinasas se exponen en la Tabla 1.

Los valores CI_{50} (valor de actividad inhibidora) de varios compuestos de ensayo para las cinasas (FLT3 y VEGFR2) se exponen en la Tabla 2.

5 Las tasas de inhibición de la actividad (%) de varios de los compuestos de ensayo para las cinasas (FLT3, VEGFR2, c-KIT, PDGFR α , FGFR2, FGFR1, EphA2, EphB2, ABL, ALK y Met) en una concentración de 10 μ M se exponen en la Tabla 3. ("-" en cada tabla representa que el ensayo no se realizó.)

Tabla 1 Actividad inhibidora de los compuestos de ensayo para varias cinasas

Cinasa bajo ensayo	Valor CI_{50} (valor de actividad inhibidora. μ M) de los compuestos de ensayo para las cinasas			
	4a-2	4a-6	4a-25	4a-31
FLT3	0,039	0,009	0,016	0,005
VEGFR2	0,012	0,011	0,012	0,011
c-RAF	0,072	0,082	0,053	0,046
c-KIT	0,507	0,313	0,911	0,087
PDGFR α	0,223	0,322	1,400	<10,000
PDGFR β	0,408	0,184	<10,000	<10,000
FLT1	<10,000	0,005	<10,000	<10,000
FLT4	<10,000	0,005	<10,000	<10,000
RET	<10,000	0,004	<10,000	<10,000
FGFR1	<10,000	2,248	<10,000	<10,000
FGFR2	1,805	<10,000	<10,000	<10,000
EphA2	<10,000	0,056	<10,000	<10,000
EphB2	<10,000	0,138	<10,000	<10,000
SRC	<10,000	3,012	<10,000	<10,000

Tabla 2 Actividad inhibidora de los compuestos de ensayo para FLT3 y VEGFR2

Compuesto de ensayo	VEGFR2 (CI_{50}/μ M)	FLT3 (CI_{50}/μ M)
4a-1	0,030	0,027
4a-2	0,012	0,039
4a-6	0,011	0,009
4a-7	0,032	0,036

ES 2 682 343 T3

4a-8	0,029	0,038
4a-9	0,019	0,018
4a-10	0,021	0,025
4a-12	0,024	0,061
4a-13	0,037	0,024
4a-15	0,028	0,089
4a-24	0,014	0,017
4a-25	0,012	0,016
4a-26	0,012	0,008
4a-31	0,011	0,005

Tabla 3 Tasa de inhibición de los compuestos de ensayo para múltiples cinasas en una concentración de 10 μ M

Compuesto de ensayo	Tasa de inhibición de la actividad de los compuestos de ensayo para las cinasas en una concentración de 10 μ M					
	VEGFR2(h)	Flt3 (h)	c-Kit(h)	Abl/Abl(T315I)(h)	PDGFR α (h)	FGFR2(h)
4a-1	100	100	100	17	63	22
4a-2	100	100	100	86	93	80
4a-3	95	76	98	13	66	0
4a-4	91	57	80	0	49	0
4a-5	95	85	100	43	97	22
4a-6	100	100	100	79	97	56
4a-7	100	100	98	60	89	51
4a-8	100	100	95	34	64	6
4a-9	100	100	29	15	24	18
4a-10	100	100	49	67	52	53
4a-11	78	64	52	--	--	--
4a-12	100	100	58	78	52	71
4a-13	100	100	85	27	63	13

ES 2 682 343 T3

4a-14	100	100	92	14	90	9
4a-15	100	100	66	99	48	100
4a-16	91	76	77	--	--	--
4a-17	95	87	62	11	46	4
4a-18	95	81	100	45	96	22
4a-19	92	73	93	21	84	17
4a-20	64	66	98	19	93	19
4a-21	72	68	92	26	85	9
4a-23	100	100	>90	>30	>50	>50
4a-24	100	100	>90	>50	>50	>50
4a-25	100	100	>90	>50	>50	>50
4a-26	100	100	>90	>50	>50	>50
4a-27	100	100	>90	>50	>50	>50
4a-28	100	100	>90	>50	>50	>50
4a-30	100	100	>90	>50	>50	>50
4a-31	100	100	>90	>50	>50	>50
4a-31	100	100	>90	>50	>50	>50
4a-34	100	100	>90	>50	>50	>50
4a-35	100	100	>90	>50	>50	>50
4a-36	100	100	>90	>50	>50	>50
4a-38	100	100	100	78	98	97
4a-40	>90	100	>90	100	>50	>50
4a-44	>90	>90	>90	>30	>30	>30
4a-51	100	>90	>90	>50	>50	>50
4b-1	93	30	>30	--	>30	22
4b-2	88	0	>30	--	>30	66
4b-3	96	72	>30	--	>30	45

4b-4	94	59	>30	--	>30	32
4b-5	97	95	>30	--	>30	52
4b-6	95	81	>30	--	>30	32
4b-7	92	91	>30	--	>30	69
4b-8	>90	>90	>90	--	>30	>30
4c-1	100	>90	>90	>30	>50	>50
4c-2	100	>90	>90	>30	>50	>50
4c-3	100	>90	>90	>30	>50	>50
5a-1	>90	>90	>90	--	>30	>50
5a-3	100	100	>90	>30	>30	>30
5a-4	>90	>90	>30	--	>30	>30
5a-8	>30	>90	>30	--	>30	>30
5a-9	>50	>50	--	--	>30	>30

5 Los resultados experimentales demuestran que los compuestos de ensayo tienen fuerte actividad inhibitoria para FLT3 y VEGFR2, y algunos de los compuestos de ensayo también poseen buena actividad inhibitoria de las cinasas (FLT1, FLT4, RET, c-RAF, B-RAF, c-KIT, PDGFR α , PDGFR β , FGFR2, FGFR1, EphA2, EphB2, SRC, ABL, ALK y Met).

Ejemplo 91: experimento de la inhibición de la proliferación de células tumorales humanas *in vitro* para el derivado de pirazolopirimidina de la invención

El propósito de este experimento fue ensayar la actividad de inhibición de los compuestos de la invención para proliferación de células tumorales humanas *in vitro* con colorimetría de metil tiazolil tetrazolio (MTT).

10 1) Materiales experimentales:

15 Reactivos principales: se adquirieron RPMI-1640, suero bovino fetal, pancreatina, etc. de Gibco BRL Company (Invitrogen Corporation, EE. UU.) y medio IMDM que se adquirió de American Type Culture Collection (ATCC). Metil tiazolil tetrazolio (MTT) y sulfóxido de dimetilo (DMSO) fueron productos de Sigma Company (EE. UU.). Los derivados de pirazolopirimidina fueron preparados por el inventor. Durante el experimento *in vitro*, se preparó 100% DMSO en disolución de conservación 10 mM, la disolución se conservó en un refrigerador a-20°C para uso futuro, y se diluyó hasta la concentración requerida con disolución de cultivo completa antes del uso.

20 Línea celular y cultivo: línea celular de leucemia humana MV4-11, Jurkat, K562, línea celular de tirofima humana TT, línea celular de carcinoma gástrico humano line MKN-45, líneas celulares de melanoma maligno humano A375 y A875, línea celular de carcinoma pancreático humano panc-1, línea celular de carcinoma cervicouterino humano HELA, línea celular de carcinoma colorrectal humano HCT116, etc. se adquirieron del American Type Culture Collection y se conservaron en este laboratorio. Todas las líneas de células de leucemia (excepto MV4-11), las líneas celulares de carcinoma gástrico y las líneas celulares de tirofima se cultivaron en medio completo RPMI-1640 que contenía 10% suero bovino fetal, 100U/ml penicilina y 100 μ g/ml estreptomina a 37°C en 5% CO₂. El resto de las líneas celulares se cultivaron en medio completo DMEM que contenía 10% suero bovino fetal (que contenía 20% célula MV4-11), 100U/ml penicilina y 100 μ g/ml estreptomina a 37°C en 5% CO₂.

25 2) Método experimental:

Una suspensión celular con concentración de células de 1- 2 \times 10⁴/ml se ajustó con el medio celular completo y se inoculó en una placa de 96 pocillos, cada uno relleno con 200 μ l de suspensión celular que se cultivó durante la

5 noche. Al día siguiente, se aspiró el sobrenadante y se abandonó (el sobrenadante se aspiró por centrifugación de células de suspensión), y las células se procesaron con compuestos de ensayo a concentraciones gradientes, respectivamente. Mientras tanto, se estableció un control negativo libre de fármaco y un grupo control disolvente de igual volumen, y la concentración de DMSO fue 0,1%. A cada grupo de dosis se le proporcionaron tres pocillos y se cultivó a 37°C en 5% CO₂. Después de 72 horas, se añadieron 20 µl 5mg/ml de reactivo MTT a cada pocillo, y se cultivó durante otras 2 a 4 horas, se abandonó el sobrenadante; se añadieron 150 µl de DMSO a cada pocillo nuevamente, se vibró y mezcló en forma uniforme durante 15 minutos; los valores de absorbancia (A) (proporcionales a la cantidad de células vivas) se determinaron con una lectora de microplacas (λ=570 nm) y se promediaron. Tasa de inhibición de la proliferación celular relativa = (grupo control A570 – grupo experimental A570)/grupo control A 570×100%. El experimento se repitió al menos 3 veces. Los datos experimentales se expresaron con promedios, la estadística de los datos se ensayó con t, y P<0,05 significa que la diferencia tiene una significación estadística. Los efectos de la inhibición de la proliferación celular de todos los compuestos que siguen se expresan con CI₅₀ o tasa de inhibición.

3) Resultados experimentales:

15 Las actividades de inhibición de la proliferación para las líneas celulares de leucemia humana (MV4-11, Jurkat y K562), línea celular de tirofina humana (TT), línea celular de carcinoma gástrico humano (MKN-45), líneas celulares de melanoma maligno humano (A375 y A875), línea celular de carcinoma pancreático humano (panc-1), línea celular de carcinoma cervicouterino humano (HELA), línea celular de carcinoma colorrectal humano (HCT116), etc. se ensayaron por el método.

20 Las actividades de inhibición de la proliferación (CI₅₀) de los compuestos de ensayo para diversas líneas celulares se exponen en la Tabla 4.

Tabla 4 Actividades de inhibición de la proliferación (CI₅₀: µM) de los compuestos de ensayo para diversas líneas celulares

Compuesto de ensayo	MV4-11	MKN 45	A375	A875	Panc-1	Jurkat	K562	HCT 116	TT	HELA
4a-1	0,005	<50	<50	3-10	<50	<50	<50	<50	<50	<50
4a-2	0,003	8,235	2,121	4,123	<50	8,723	<50	<50	3,423	<50
4a-3	0,083	<50	4,704	<50	7,761	3,229	<50	<50	3-10	<50
4a-4	0,037	<50	3,205	8,013	1,068	<50	<50	<50	--	<50
4a-5	0,019	<50	<50	<50	<50	6,477	<50	<50	--	<50
4a-6	0,004	9,708	3,452	6,239	<50	4,279	<50	<50	0,312	<50
4a-7	0,011	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	--	<50
4a-8	0,053	7,653	4,648	6,972	4,648	<50	<50	5,696	--	8,487
4a-9	0,043	7,633	<50	<50	2,313	<50	2,704	4,561	1,634	4,984
4a-10	0,009	5,281	<50	<50	<50	9,929	<50	<50	--	<50
4a-11	9,587	<50	3-10	<50	--	--	<50	--	3-10	--
4a-12	0,017	8,293	<50	<50	<50	<50	9,122	<50	--	<50
4a-13	0,018	6,684	<50	<50	<50	<50	<50	<50	3-10	<50
4a-14	0,059	<50	<50	<50	<50	<50	3,513	<50	--	<50

ES 2 682 343 T3

4a-15	0,320	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	--	<50
4a-16	0,089	3,224	<50	<50	<50	<50	<50	<50	--	<50
4a-17	0,082	<50	6,578	<50	2,142	8,671	<50	<50	3-10	<50
4a-18	0,112	<50	<50	<50	<50	3-10	<50	<50	--	<50
4a-19	0,124	<50	<50	<50	<50	--	<50	<50	--	<50
4a-20	0,363	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	--	<50
4a-21	1,371	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	--	<50
4a-22	0,932	3-10	3-10	3-10	--	3-10	<50	--	<50	--
4a-23	0,449	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	3-10	<50
4a-24	0,0004	2,837	6,941	4,269	<50	--	<50	6,749	1,546	5,506
4a-25	0,0003	1,298	3-10	3-10	3-10	<50	3-10	3-10	1,021	3-10
4a-26	0,0003	1,123	3-10	3-10	3-10	3-10	3-10	3-10	2,124	3-10
4a-27	0,0005	2,081	3-10	3-10	<50	<50	<50	3-10	3-10	3-10
4a-28	0,0012	3-10	<50	<50	<50	3-10	3-10	<50	3-10	<50
4a-29	1,754	<50	<50	<50	<50	<50	3-10	--	3-10	--
4a-30	0,005	<50	<50	<50	--	<50	--	--	3-10	--
4a-31	0,0004	<50	3-10	3-10	3-10	6,096	3-10	--	0,943	3-10
4a-32	0,001	3-10	3-10	3-10	3-10	3-10	--	<50	--	--
4a-33	0,001	3-10	3-10	3-10	--	--	--	--	1,236	--
4a-34	0,001	<50	3-10	3-10	3-10	3-10	<50	<50	3-10	--
4a-35	0,025	<50	<50	<50	--	--	--	<50	<50	3-10
4a-36	0,008	<50	<50	<50	--	--	<50	<50	3-10	--
4a-37	0,072	<50	<50	<50	<50	--	--	<50	<50	<50
4a-38	0,0008	3-10	3-10	3-10	3-10	<50	3-10	<50	3-10	<50
4a-39	<1,000	<50	<50	<50	<50	--	<50	<50	--	<50
4a-40	<1,000	3-10	3-10	3-10	--	--	<0,100	<50	--	--
4a-41	7,822	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50

ES 2 682 343 T3

4a-42	6,207	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50
4a-43	<5,000	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	4,567	<50
4a-44	1,114	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	--
4a-45	0,003	<50	<10	<10	1-3	1-3	3-10	<10	1-3	<50
4a-46	0,003	<50	<10	<10	1-3	1-3	3-10	<10	1-3	<50
4a-47	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50
4a-48	0,066	<50	<50	<50	--	<50	<50	<50	<50	--
4a-49	6,369	<50	<50	<50	--	--	<50	<50	<50	--
4a-50	<50	<50	<50	<50	--	--	<50	<50	<50	--
4a-51	7,422	--	<50	<50	--	<50	--	--	<50	--
4a-52	0,128	<50	--	--	--	--	--	--	<50	--
4a-53	--	--	<50	<50	<50	<50	<50	<50	--	--
4b-1	<50	<50	<50	<50	<50	<50	3,446	<50	--	<50
4b-2	8,034	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	-	<50
4b-3	1,651	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	-	<50
4b-4	2,050	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	--	<50
4b-5	0,050	7,642	--	--	--	--	--	--	9,478	--
4b-6	0,729	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	--	--
4b-7	0,667	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	--	--
4b-8	0,219	<50	--	--	--	<50	--	--	<50	--
4c-1	0,012	--	<50	<50	<50	<50	--	--	--	--
4c-2	0,039	8,712	<50	<50	<50	<50	--	--	7,891	--
4c-3	<1,000	3-10	<50	<50	<50	<50	<50	<50	3-10	<50
5a-1	0,078	8,641	<50	<50	<50	--	<50	--	--	--
5a-2	1,585	<50	--	--	--	--	--	--	--	--
5a-3	0,002	<50	--	--	<50	<50	--	--	1,672	<50
5a-4	<1,000	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	9,890	--

5a-5	0,019	<50	--	--	<50	<50	--	--	<50	--
5a-6	0,028	<50	--	--	--	<50	--	--	4,127	<50
5a-7	--	<50	<50	<50	<50	<50	--	--	<50	--
5a-8	0,173	<50	--	--	--	<50	--	--	1,547	--
5a-9	<3,000	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	--	<50
4a-54	0,07974	0,07974--	--	--	20,12	--	<50	14,86	<50	--
4a-55	0,0542	--	--	--	<50	<50	<50	<50	--	--
4a-56	0,00003 54	--	--	--	--	--	--	--	--	4,3
4a-57	0,00043 71	--	--	--	--	--	--	--	--	3,2
4a-58	0,00001 46	--	--	--	--	--	--	--	--	<50
4a-59	0,00000 984	--	--	--	--	--	--	--	--	<50
4a-60	0,00034 8	--	--	--	<50	--	--	7,306	--	5,0
4a-61	0,00198	--	--	--	<50	--	--	21,03	--	<50
4a-62	0,00367	--	--	--	<50	--	--	14,73	--	<50
4a-63	0,03905	--	--	--	<50	--	--	22,53	--	<50
4a-64	1,862	--	--	--	<50	--	<50	<50	--	<50
4a-65	0,080	--	--	--	<50	--	<50	<50	--	<50

Los resultados demuestran que los compuestos de ensayo poseen una muy fuerte actividad inhibidora para la línea de células mutantes MV4-11 de FLT3-ITD, varios compuestos de ensayo poseen buena actividad inhibidora para la línea de células mutantes RET, TT, y varios de los compuestos de ensayo también tienen actividad inhibidora de otras líneas de células tumorales, como MKN45 y A375, etc.

5

Ejemplo 92: Experimento con tumores anti-leucemia *in vivo* del compuesto 4a-2

El propósito del experimento fue evaluar el efecto antitumoral *in vivo* del compuesto de la invención. En este experimento, se empleó el modelo de tumor de leucemia humano subcutáneo en ratones NOD-SCID para ensayar la actividad antitumoral *in vivo* del compuesto 4a-2. La línea celular utilizada fue la línea celular de leucemia humana MV4-11. El fármaco (Sorafenib) bajo estudio clínico anti-leucemia se usó como control positivo.

10

1) Materiales experimentales:

Se adquirieron IMDM, suero bovino fetal, pancreatina, etc. de Gibco BRL company (Invitrogen Corporation, EE. UU.); se adquirió medio IMDM de American Type Culture Collection (ATCC); se adquirió la línea celular de leucemia humana MV4-11 de American Type Culture Collection; se adquirieron ratones NOD-SCID de Beijing HFK Bioscience Co., Ltd.; y se adquirió sorafenib de Nanjing Dirise Chemical Co., Ltd.

15

2) Método experimental:

Se emplearon ratones NOD-SCID de 6 a 8 semanas de vida, y se inocularon células MV4-11 en las costillas posteriores subcutáneas del ratón en una concentración de $1 \times 10^7/0,1$ ml/ratón; después que los tumores se habían desarrollado hasta 400 – 500 mm³ (durante aproximadamente 20 días), los ratones (n=6) se agruparon y sometieron

a administración intragástrica oral.

Grupos de experimento: grupo control de disolvente del fármaco (12,5% aceite de ricino + 12,5% etanol + 75% agua)

Compuesto 4a-2: 1 mg/kg q.d.;

Compuesto 4a-2: 3 mg/kg q.d.;

5 Compuesto 4a-2: 10 mg/kg q.d.;

Control positivo sorafenib: 3 mg/kg q.d.;

Cada grupo de fármaco se disolvió en 12,5% aceite de ricino + 12,5% etanol + 75% agua.

10 Dianas de observación: se pesó a los ratones y se midieron los diámetros cortos y largos del tumor cada 3 días, y se calculó el volumen del tumor ($\text{longitud} \times \text{ancho}^2 \times 0,52$) para observar diarrea, convulsión, sarpullido, adelgazamiento importante y otras reacciones.

3) Resultados experimentales:

Las curvas del crecimiento del tumor de los distintos grupos medidas en los experimentos se exponen en la Figura 1.

15 Los resultados experimentales demuestran que el compuesto de ensayo (4a-2) tiene un efecto de inhibición del crecimiento *in vivo* sobre la línea de células de leucemia humana mutantes MV4-11 de FLT3-ITD, puede inhibir de forma obvia el crecimiento del tumor o extinguir el tumor por completo con una dosis diaria de 3 mg/kg o más, y presenta el efecto de inhibición superior al control positivo (sorafenib). No se hallaron adelgazamiento, diarrea y otras reacciones adversas en ratones durante la administración, lo que indica que el compuesto de ensayo (4a-2) tiene una toxicidad muy baja dentro del intervalo de dosis de administración en la dosis de ensayo.

Ejemplo 93: Experimento con tumor anti-leucemia *in vivo* del compuesto 4a-31

20 El propósito del experimento fue ensayar el efecto antitumoral *in vivo* del compuesto de la invención. En este experimento, se usó el modelo de tumor de leucemia humana subcutáneo en ratones NOD-SCID para ensayar la actividad antitumoral *in vivo* del compuesto 4a-31. La línea celular utilizada fue la línea celular de leucemia humana MV4-11. El fármaco (Sorafenib) bajo estudio clínico anti-leucemia se usó como el control positivo.

1) Materiales experimentales:

25 Se adquirieron IMDM, suero bovino fetal, pancreatina, etc. de Gibco BRL company (Invitrogen Corporation, EE. UU.); se adquirió medio IMDM de American Type Culture Collection (ATCC); se adquirió la línea celular de leucemia humana MV4-11 de American Type Culture Collection; y se adquirieron ratones NOD-SCID de Beijing HFK Bioscience Co., Ltd.

2) Método experimental

30 Se emplearon ratones NOD-SCID de 6 a 8 semanas de vida, y se inocularon células MV4-11 en las costillas posteriores subcutáneas de los ratones en una concentración de $1 \times 10^7/0,1$ ml/ratón; una vez que los tumores habían crecido hasta 400 – 500 mm³ (durante aproximadamente 20 días), los ratones (n=6) fueron agrupados y sometidos a la administración intragástrica oral.

Grupos de experimento: grupo control de disolvente del fármaco (12,5% aceite de ricino + 12,5% etanol + 75% agua)

35 Compuesto 4a-31: 1mg/kg q.d.;

Compuesto 4a-31: 3 mg/kg q.d.;

Compuesto 4a-31: 10 mg/kg q.d.;

Control positivo (sorafenib): 3 mg/kg q.d.;

Cada grupo de fármaco se disolvió en 12,5% aceite de ricino + 12,5% etanol + 75% agua.

40 Dianas de observación: Se pesó a los ratones y se midieron los diámetros largo y corto del tumor cada 3 días, y se calculó el volumen del tumor ($\text{longitud} \times \text{ancho}^2 \times 0,52$) para observar diarrea, convulsión, sarpullido, adelgazamiento importante y otras reacciones.

3) Resultados experimentales

Las curvas de crecimiento del tumor en los distintos grupos medidas en el experimento se exponen en la Figura 2.

45 Los resultados experimentales demuestran que el compuesto de ensayo 4a-31 posee un efecto de inhibición del

crecimiento *in vivo* obvio sobre la línea de células de leucemia humana mutantes MV4-11 de FLT3-ITD, puede inhibir de manera obvia el crecimiento del tumor con una dosis diaria de 1 mg/kg y extinguir el tumor por completo con una dosis diaria de 3 mg/kg o más, y presenta el efecto de inhibición superior al control positivo (sorafenib). No se observaron adelgazamiento, sarpullido, diarrea ni otras reacciones adversas en los ratones durante la administración, lo que indica que el compuesto de ensayo 4a-31 presenta muy baja toxicidad dentro del intervalo de dosis de administración en la dosis de ensayo.

Ejemplo 94: Experimento anti-melanoma *in vivo* del compuesto 4a-2

El propósito del experimento fue ensayar el efecto antitumoral *in vivo* del compuesto de la invención. En este experimento, se usó un melanoma maligno subcutáneo en ratones lampiños para ensayar la actividad antitumoral *in vivo* del compuesto 4a-2 de la invención. La línea celular utilizada fue una línea celular de melanoma maligno humana WM2664. El fármaco (sorafenib) bajo el estudio clínico anti-melanoma se utilizó como control positivo.

1) Materiales experimentales:

Se adquirieron DMEM, suero bovino fetal, pancreatina, etc. de Gibco BRL Company (Invitrogen Corporation, EE. UU.); la línea celular de melanoma maligno humano WM2664 se adquirió de American Type Culture Collection (ATCC); los ratones lampiños BALB/C se adquirieron de Beijing HFK Bioscience Co., Ltd.; y el aceite de ricino (C5135-500G) fue un producto de Sigma Company.

2) Método experimental:

Se emplearon ratones lampiños BALB/C de 6 a 8 semanas de vida, y las células WM2664 se inocularon en las costillas posteriores subcutáneas de los ratones en una concentración de $5 \times 10^6 / 0,1$ ml/ratón; una vez que los tumores crecieron hasta 200 – 300 mm³ (durante aproximadamente 15 días), los ratones (n=6) fueron agrupados y sometidos a la administración intragástrica oral.

Grupos de experimento: grupo control de disolvente del fármaco (12,5% aceite de ricino + 12,5% etanol + 75% agua)

Grupo control positivo (sorafenib): 50 mg/kg q.d.;

Compuesto 4a-2: 12,5 mg/kg q.d.;

Compuesto 4a-2: 25 mg/kg q.d.;

Cada grupo de fármaco se disolvió en 12,5% aceite de ricino + 12,5% etanol + 75% agua.

Dianas de observación: Se pesó a los ratones y se midieron los diámetros largos y cortos del tumor cada 3 días, y se calculó el volumen del tumor ($\text{longitud} \times \text{ancho}^2 \times 0,52$) para observar diarrea, convulsión, sarpullido, adelgazamiento importante y otras reacciones.

3) Resultados experimentales:

Las curvas del crecimiento del tumor de los distintos grupos medidas en el experimento se exponen en la Figura 3.

Los resultados experimentales demuestran que el compuesto de ensayo 4a-2 posee un efecto de inhibición del crecimiento *in vivo* obvio sobre la línea de células de melanoma maligno mutantes WM2664 de BRAF^{V600D}, puede inhibir de manera obvia el crecimiento del tumor con la dosis de 25 mg/kg/d, y es más eficaz que sorafenib en la dosis diaria de 50 mg/kg. No se observaron adelgazamiento, sarpullido, diarrea ni otras reacciones adversas en los ratones lampiños durante la administración, lo que indica que el compuesto de ensayo 4a-2 presenta muy baja toxicidad dentro del intervalo de administración en la dosis de ensayo.

Ejemplo 95: Experimento antitumoral *in vivo* del compuesto 4a-6

El propósito del experimento fue ensayar el efecto antitumoral *in vivo* del compuesto de la invención. En este experimento, se inocularon subcutáneamente ratones lampiños con el modelo de carcinoma colorrectal humano y el modelo de glioma humano, respectivamente para ensayar la actividad antitumoral *in vivo* del compuesto (4a-6) de la invención. Las líneas celulares utilizadas fueron la línea de carcinoma colorrectal humano HT29 y la línea celular de glioma humano U251.

1) Materiales experimentales:

Se adquirieron DMEM, suero bovino fetal, pancreatina, etc. de Gibco BRL Company (Invitrogen Corporation, EE. UU.); se adquirió medio DMEM de American Type Culture Collection (ATCC); se adquirieron la línea de células de carcinoma colorrectal humano HT29 y la línea de células de glioma humano U251 BALB/C de American Type Culture Collection; se adquirieron ratones lampiños BALB/C del Institute of Zoology, Chinese Academy of Science; y se adquirió cremofer (C5135-500G) de Sigma Company.

2) Método experimental:

- Se emplearon ratones lampiños BALB/C de 6 a 8 semanas de vida, y el modelo de células de carcinoma de colorrectal humano, se inocularon las células HT29 en las costillas posteriores de los ratones por vía subcutánea en una concentración de $1 \times 10^7/0,1$ ml/ratón; una vez que los tumores habían crecido hasta $150 - 200 \text{ mm}^3$ (durante aproximadamente 10 días), los ratones (n=6) fueron agrupados y sometidos a administración intragástrica oral. Para el modelo de glioma humano, se inocularon células U251 por vía subcutánea en las costillas posteriores de los ratones en una concentración de $5 \times 10^6/0,1$ ml/ratón; una vez que los tumores habían crecido hasta $150 - 200 \text{ mm}^3$ (durante aproximadamente 14 días), los ratones (n=6) fueron agrupados y sometidos a administración intragástrica oral.
- Grupos de experimento: grupo control de disolvente del fármaco (12,5% aceite de ricino + 12,5% etanol + 75% agua)
- Compuesto 4a-6: 15 mg/kg q.d.;
- Compuesto 4a-6: 30 mg/kg q.d.;
- Compuesto 4a-6: 60 mg/kg q.d.;
- Grupo control positivo (sorafenib): 30 mg/kg q.d.;
- Cada grupo de fármaco se disolvió en 12,5% aceite de ricino + 12,5% etanol + 75% agua.
- Dianas de observación: se pesó a los ratones y se midieron los diámetros largos y cortos del tumor cada 3 días, y se calculó el volumen del tumor ($\text{longitud} \times \text{ancho}^2 \times 0,52$) para observar diarrea, convulsión, sarpullido, adelgazamiento importante y otras reacciones.
- 3) Resultados experimentales:
- Las curvas de crecimiento del tumor de los distintos grupos del modelo de carcinoma colorrectal humano HT29 medidas en el experimento se exponen en la Figura 4, y las curvas de crecimiento del tumor de los distintos grupos del modelo de glioma humano U251 se midieron en el experimento como se expone en la Figura 5.
- Los resultados experimentales demuestran que el compuesto de ensayo 4a-6 posee un efecto de inhibición del crecimiento *in vivo* obvio sobre los dos modelos de tumores, y puede inhibir de manera obvia el crecimiento del tumor con una dosis diaria de 30 mg/kg o más. No se observaron adelgazamiento, sarpullido, diarrea ni otras reacciones adversas en ratones lampiños durante la administración, lo que indica que el compuesto de ensayo 4a-6 presenta muy baja toxicidad dentro del intervalo de dosis de administración en la dosis de ensayo.
- Experimento 96 Ensayo de la actividad de inhibición de la angiogénesis de los compuestos 4a-6 y 4a-31 para pez cebra transgénico
- El propósito del experimento fue ensayar la actividad de inhibición de los vasos sanguíneos nuevos *in vivo* de los compuestos de la invención observando la inhibición de los compuestos de la invención en los vasos sanguíneos intersegmentarios del pez cebra transgénico (FLK1-GFP) en distintas concentraciones. La actividad de inhibición de vasos sanguíneos nuevos de los compuestos de ensayo se expresó por el grado de inhibición de los compuestos de ensayo para los vasos sanguíneos intersegmentarios del pez cebra en concentraciones de 10 ug/ml, 3 ug/ml y 1 ug/ml.
- 1) Materiales experimentales:
- Pez cebra transgénico (FLK1-GFP): cultivado por este laboratorio
- Reactivos de experimento: sulfóxido de dimetilo (DMSO), compuestos de ensayo
- Aparato experimental principal: microscopio de fluorescencia, estereomicroscopio, cámara CCD, etc.
- 2) Método experimental:
- Adquisición de embriones de pez cebra: El pez cebra utilizado por este laboratorio fue el pez cebra transgénico fluorescente (FLK1: GFP). Consultar el método Westerfield para cría y cultivo del pez cebra. El día antes de obtener las huevas, se aparearon peces cebra macho y hembra en una relación de 1:1. El segundo día, el macho y la hembra se aparearon naturalmente y se reprodujeron a una temperatura de aproximadamente 28 °C bajo suficiente iluminación. Se recogieron suficientes embriones de pez cebra, se lavaron y se dispusieron en medio de cultivo de embriones y luego en una incubadora a 28 °C para cultivo. La supervivencia de los embriones se identificó por estándares morfológicos y filogenéticos, y los embriones muertos eran blancos y se extrajeron oportunamente para prevenir el deterioro de la calidad del agua.
- Medicamentos: Diez horas después de fertilizar los embriones del pez cebra (se utilizó un microscopio para observar el proceso de desarrollo de los embriones al periodo de larva), se seleccionaron embriones sanos aleatoriamente para agrupación, se añadió una placa de 24 pocillos con 10 embriones de pez cebra en cada pocillo, se quitó todo el

medio de cultivo por aspiración, y se añadieron disoluciones de compuesto en distintas concentraciones; las concentraciones de cada compuesto se fijaron en 10 ug/ml, 3 ug/ml y 1 ug/ml, respectivamente. Se estableció un control blanco sin adición de ningún compuesto y se dispuso en una incubadora a 28 °C para cultivo.

- 5 Observación de resultados: Treinta horas después de fertilizar los embriones de pez cebra, se obtuvieron las huevas y se desprendió el pez cebra incubado; luego al pez cebra incubado se lo colocó en un portaobjetos, se añadió disolución de tricaina al 1‰ para narcotizar el cuerpo del pez, y se usó 1,5% metilcelulosa para fijar el cuerpo; se observaron los vasos intersegmentarios (ISV), se contaron y se fotografiaron bajo un microscopio de fluorescencia.

3) Resultados experimentales:

- 10 La Figura 6 muestra la inhibición de la angiogénesis de los compuestos 4a-6 y 4a-31 para el pez cebra transgénico FLK1 en una concentración de 1 µg/ml. Los resultados demuestran que los compuestos 4a-6 y 4a-31, en comparación con el grupo control, pueden inhibir muy bien la angiogénesis del pez cebra. Los resultados experimentales demuestran que la mayoría de los compuestos preparados en los ejemplos de la invención tienen muy buena actividad inhibidora de vasos sanguíneos nuevos en el pez cebra transgénico FLK1, lo que refleja que estos compuestos poseen muy buena actividad inhibidora para VEGFR2.

- 15 Ejemplo 97: Experimento con tumores anti-leucemia *in vivo* del compuesto 4a-58

El propósito del experimento fue ensayar el efecto antitumoral *in vivo* del compuesto de la invención. En este experimento, se usó el modelo de tumor sólido de leucemia humana inoculado en forma subcutánea a ratones NOD-SCID para ensayar la actividad antitumoral *in vivo* del compuesto 4a-58. La línea celular utilizada fue la línea célula de leucemia mieloide aguda humana MV4-11, con el fármaco anti-leucemia Quizartinib (AC220) como control positivo.

- 20 1) Materiales experimentales:

Se adquirieron IMDM, suero bovino fetal, pancreatina, etc. de Gibco BRL company (Invitrogen Corporation, EE. UU.); se adquirió medio IMDM de American Type Culture Collection (ATCC); se adquirió la línea celular de leucemia humana MV4-11 de American Type Culture Collection; y se adquirieron ratones NOD-SCID de Beijing HFK Bioscience Co., Ltd.

2) Método experimental

30 Se emplearon ratones NOD-SCID de 6 a 8 semanas de vida, y se inocularon células MV4-11 en las costillas posteriores de los ratones por vía subcutánea en una concentración de $1 \times 10^7/0,1$ ml/ratón; y una vez que los tumores habían crecido más de 2000mm³ fueron agrupados (n=3) y sometidos a administración intragástrica oral.

Grupos de experimento: compuesto 4a-58: 3 mg/kg q.d.;

Compuesto 4a-58: 10 mg/kg q.d.;

Control positivo AC220: 3 mg/kg q.d.;

Control positivo AC220: 10 mg/kg q.d.;

- 35 Cada grupo de fármaco se disolvió en 12,5% aceite de ricino + 12,5% etanol + 75% agua.

Dianas de observación: Se pesó a los ratones se midieron los diámetros largos y cortos del tumor cada 3 días, y se calculó el volumen del tumor ($\text{longitud} \times \text{ancho}^2 \times 0,52$) para observar diarrea, convulsión, sarpullido, adelgazamiento importante y otras reacciones.

3) Resultados experimentales

- 40 Las curvas de crecimiento del tumor de diferentes grupos medidas en el experimento se exponen en la Figura 7.

Los resultados experimentales demuestran que el compuesto de ensayo 4a-58 posee un efecto obvio de inhibición del crecimiento *in vivo* sobre la línea de células de leucemia mieloide aguda humana MV4-11 de FLT3-ITD; e incluso si el volumen del tumor es muy grande, el compuesto puede inhibir por completo el crecimiento del tumor con una dosis diaria de 3 mg/kg o más. No se observó adelgazamiento, sarpullido, diarrea ni otras reacciones adversas en los ratones durante la administración, lo que indica que el compuesto de ensayo 4a-58 presenta muy baja toxicidad dentro del intervalo de dosis de administración en la dosis del ensayo.

- 45 Ejemplo 98 Ensayo de la actividad de inhibición de la angiogénesis del compuesto 4a-54 para el pez cebra transgénico.

El propósito del experimento fue ensayar la actividad inhibidora del compuesto de la invención para vasos

sanguíneos nuevos *in vivo* observando la inhibición del compuesto de la invención para los vasos intersegmentarios del pez cebra transgénico FLK1-GFP en una sola concentración. La actividad inhibitoria del compuesto 4a-54 para vasos sanguíneos nuevos se expresó por el grado de inhibición del compuesto para vasos intersegmentarios del pez cebra.

5 1) Materiales experimentales:

Pez cebra transgénico (FLK1-GFP): cultivado por este laboratorio

Reactivos de experimento: sulfóxido de dimetilo (DMSO), compuesto de ensayo

Aparato experimental principal: microscopio de fluorescencia, estereomicroscopio, cámara CCD, etc.

2) Método experimental:

- 10 Adquisición de embriones de pez cebra: El pez cebra utilizado por este laboratorio fue el pez cebra transgénico fluorescente (FLK1: GFP). Consultar el método Westerfield para cría y cultivo del pez cebra. El día antes de obtener las huevas, se aparearon peces cebra macho y hembra en una relación de 1:1. El segundo día, los peces cebra macho y hembra se aparearon naturalmente y se reprodujeron a una temperatura de aproximadamente 28 °C bajo suficiente iluminación. Se recogieron suficientes embriones del pez cebra, se lavaron, se dispusieron en medio de cultivo para embriones y se colocaron en una incubadora a 28 °C para cultivo. La supervivencia de los embriones se identificó por estándares morfológicos y filogenéticos, y los embriones muertos eran blancos y se extrajeron oportunamente para prevenir el deterioro de la calidad del agua.

- 20 Medicamentos: Diez horas después de fertilizar los embriones de pez cebra (se usó un microscopio para observar el proceso de desarrollo de los embriones al periodo de larva), se seleccionaron aleatoriamente embriones sanos para agrupación, se añadió una placa de 24 pocillos con 6 embriones de pez cebra en cada pocillo, se eliminó todo el medio de cultivo por aspiración, y se añadieron disoluciones de compuesto en distintas concentraciones; se estableció un control blanco sin adición de ningún compuesto, y luego el control blanco se dispuso en una incubadora a 28 °C para cultivo.

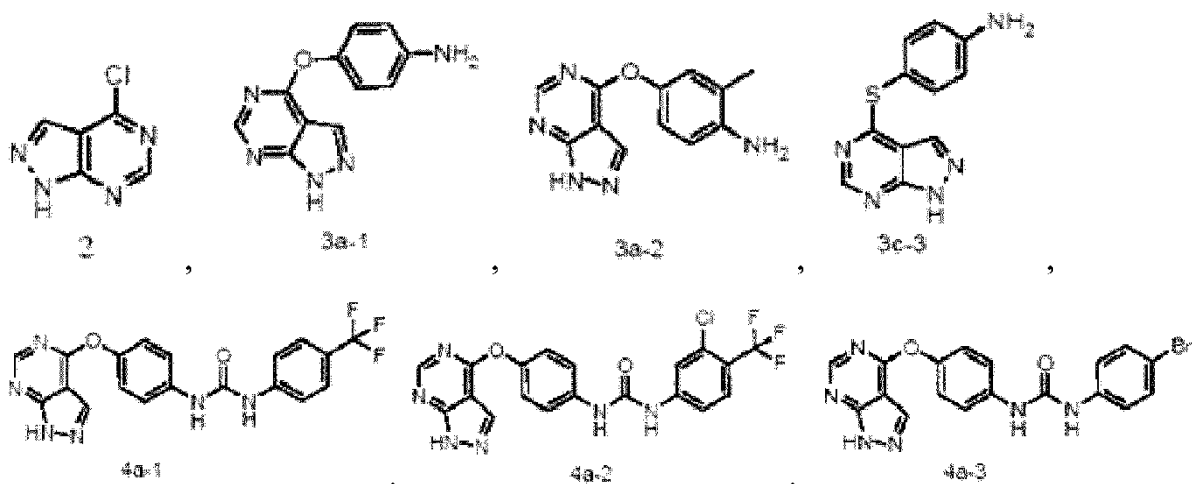
- 25 Observación de resultados: Treinta horas después de fertilizar los embriones de pez cebra, se tomaron las huevas y el pez cebra incubado fue desprendido, luego el pez cebra incubado se dispuso en un portaobjetos, se añadió disolución al 1% de tricaina para narcotizar el cuerpo del pez, y se usó 1,5% metilcelulosa para fijar el cuerpo del pez; y se observaron los vasos intersegmentarios (ISV), se contaron y se fotografiaron bajo un microscopio de fluorescencia.

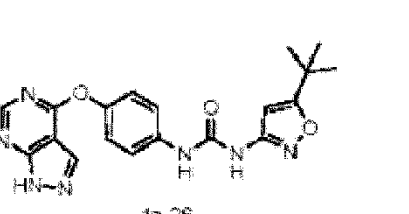
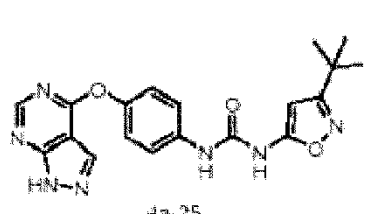
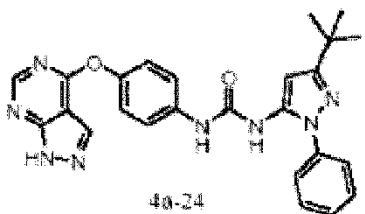
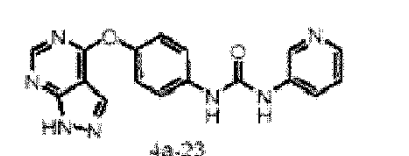
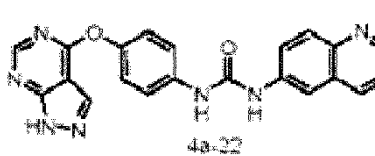
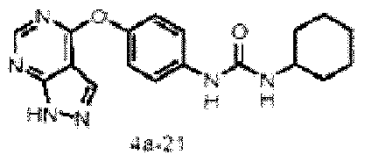
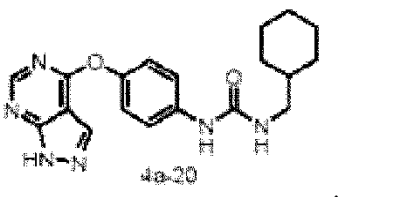
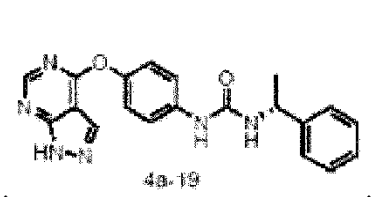
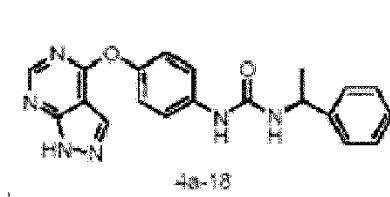
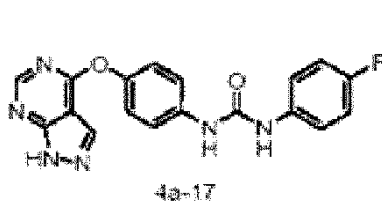
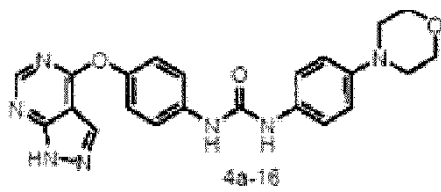
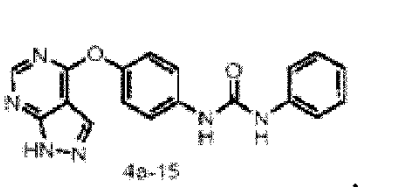
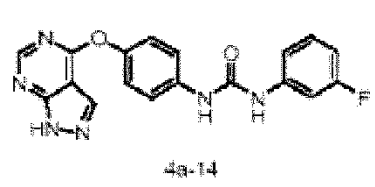
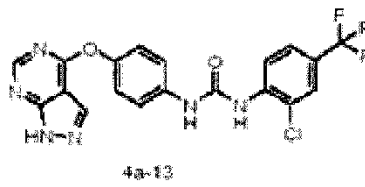
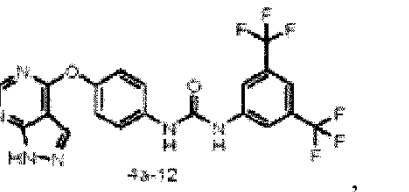
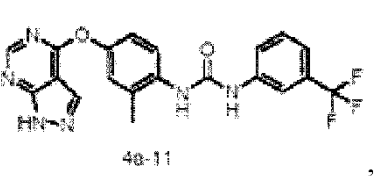
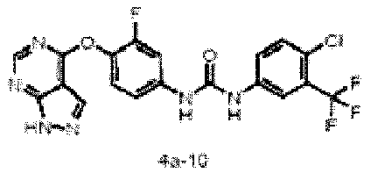
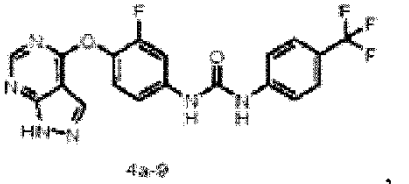
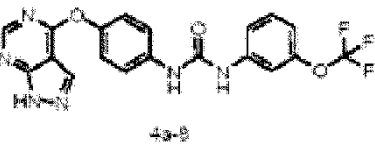
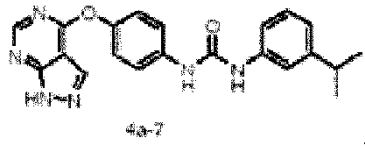
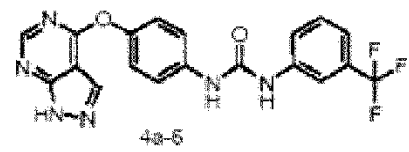
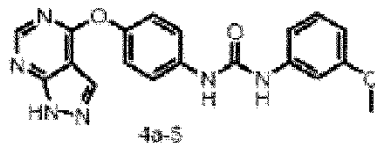
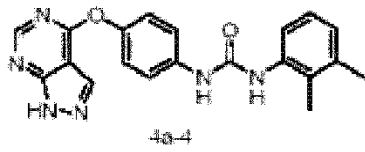
3) Resultados experimentales:

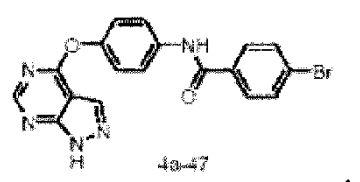
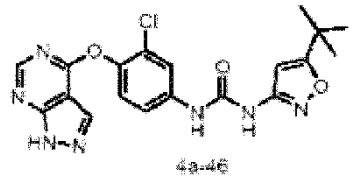
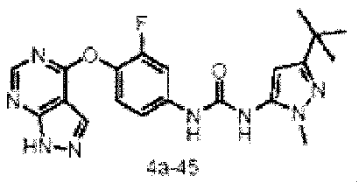
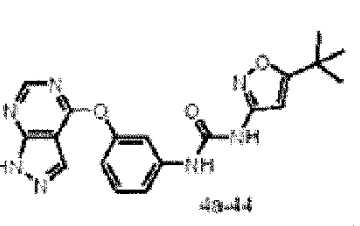
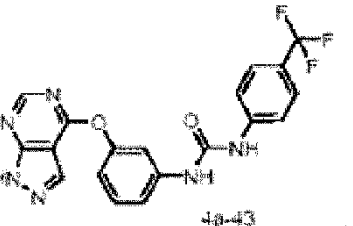
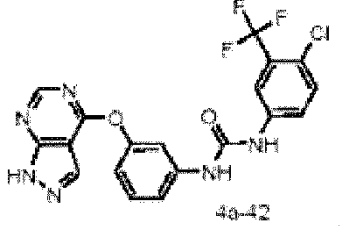
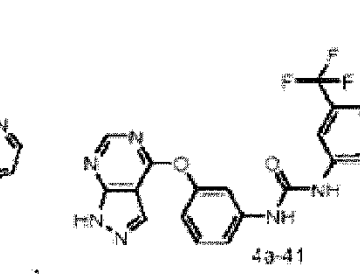
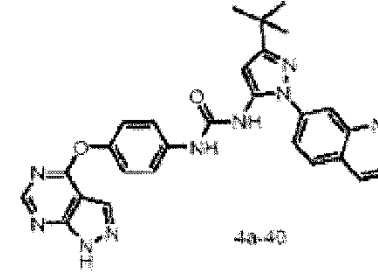
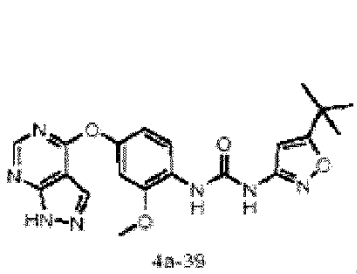
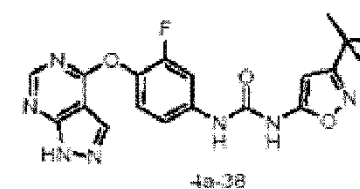
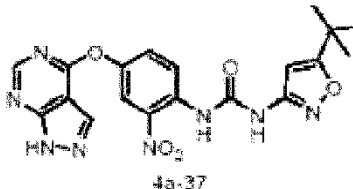
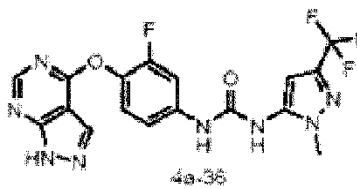
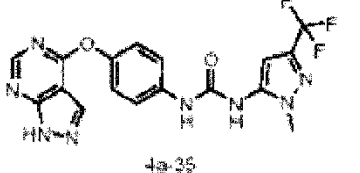
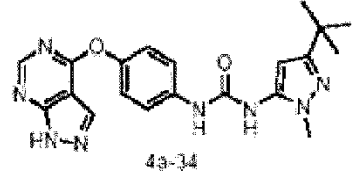
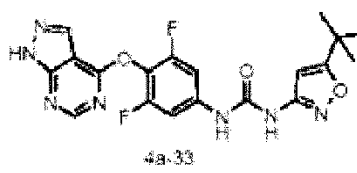
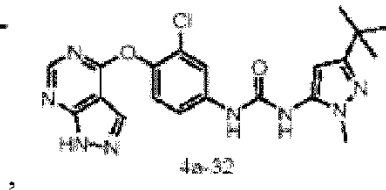
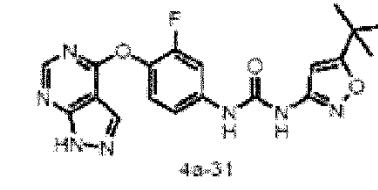
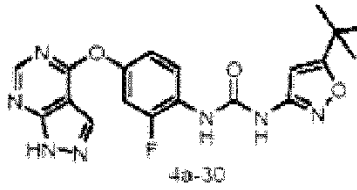
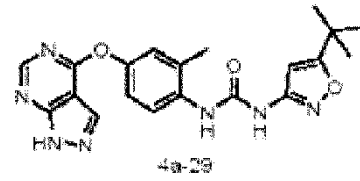
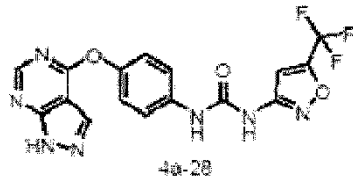
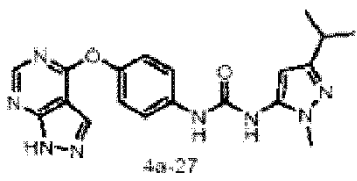
- 30 La Figura 6 muestra la inhibición de la angiogénesis del compuesto 4a-54 para el pez cebra transgénico FLK1 en una concentración de 5 μm . El compuesto 4a-54 en una concentración de 5 μm , en comparación con el grupo control blanco, puede inhibir por completo la angiogénesis del pez cebra.

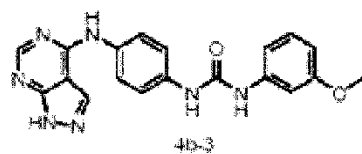
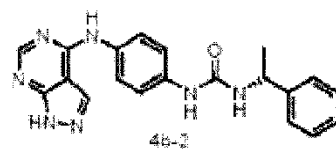
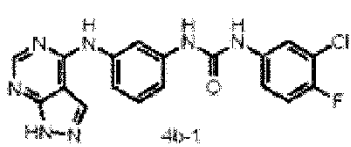
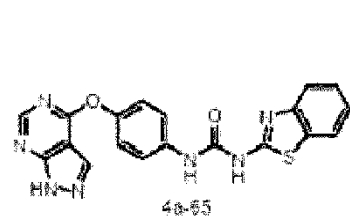
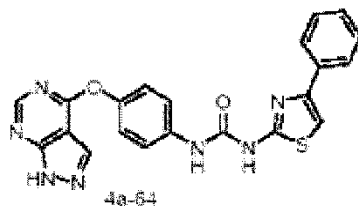
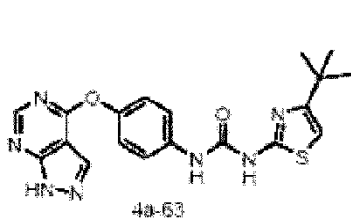
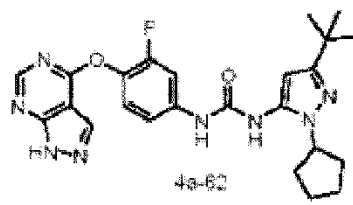
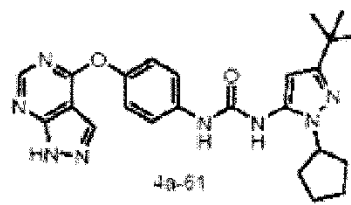
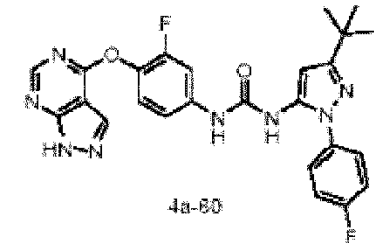
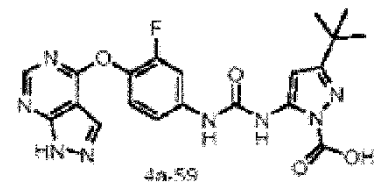
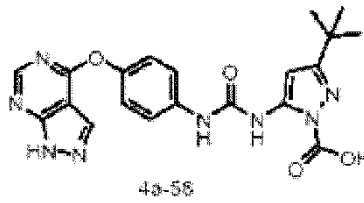
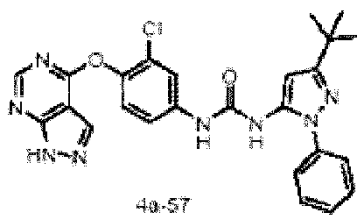
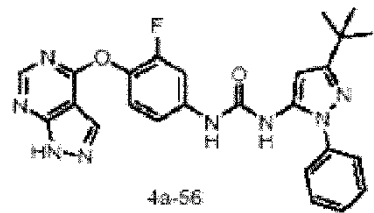
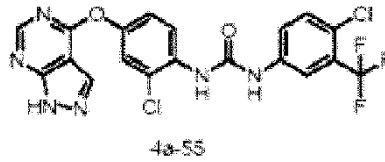
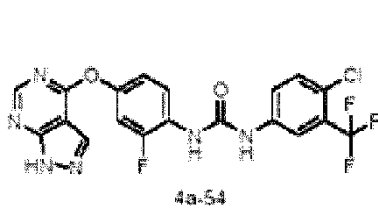
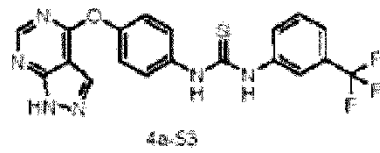
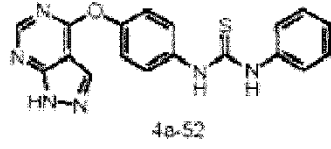
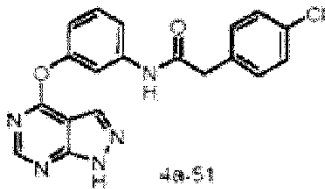
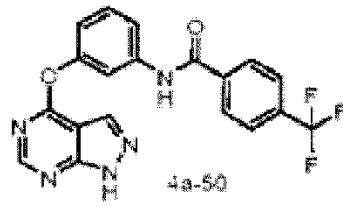
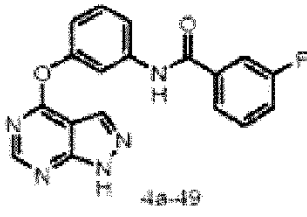
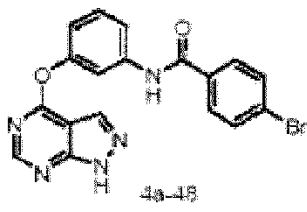
Los resultados experimentales demuestran que el compuesto preparado en el ejemplo de la invención posee buena actividad inhibitoria de vasos sanguíneos nuevos en el pez cebra transgénico FLK1.

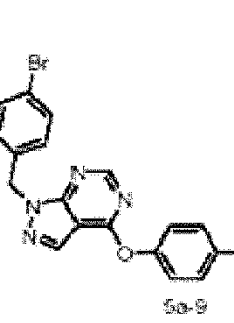
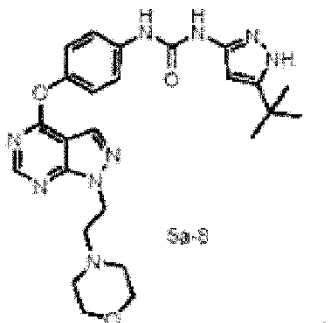
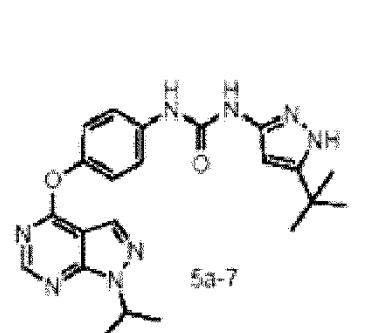
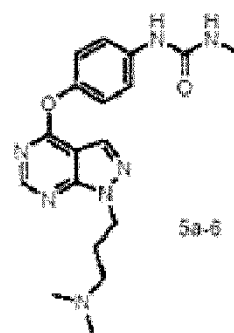
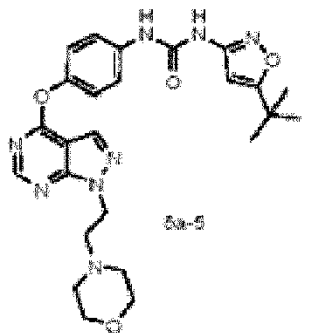
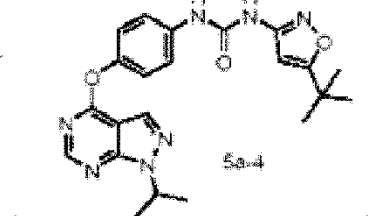
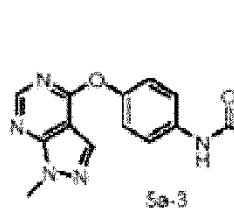
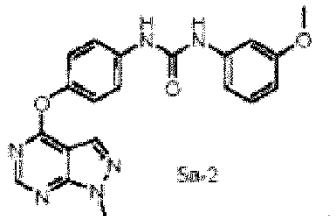
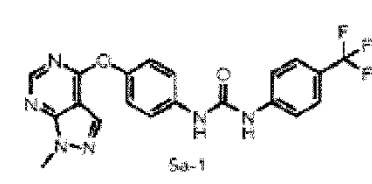
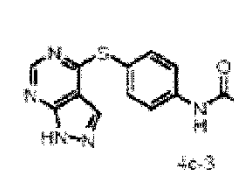
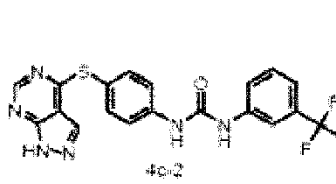
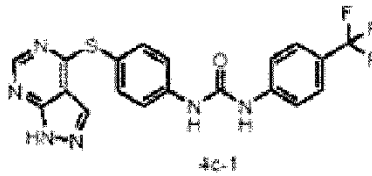
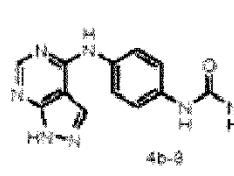
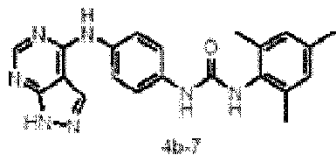
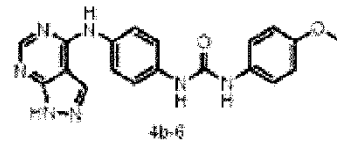
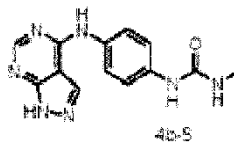
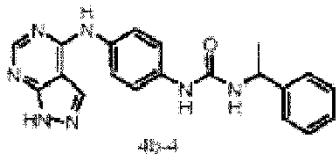
- 35 Las fórmulas estructurales de los compuestos específicos implicados en los ejemplos de la invención son las siguientes, en donde los compuestos 4a-47- 4a-51 no son inventivos:





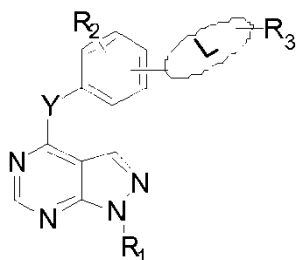






REIVINDICACIONES

1. Un derivado de pirazolopirimidina de la fórmula estructural I:



I

en donde Y es nitrógeno, oxígeno o azufre;

5 L es o sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con la matriz;

R₁ es-H, alquilo C₁-C₆, , o metilo sustituido con un anillo aromático de 6- 10 miembros sustituido; y el sustituyente del anillo aromático sustituido es- H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

en donde si L es entonces Y es oxígeno o azufre;

10 R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄ sulfenilo o-NO₂;

R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, o ; el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático sustituido es 1 a 4, el heteroátomo es N, O o S; el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo sustituido,-CF₃, un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros, carboxilo o cicloalquilo C₃-C₆; y el sustituyente en el arilo sustituido es-H o halógeno;

15 R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0-4.

2. El derivado de pirazolopirimidina según la reivindicación 1, caracterizado porque: Y es nitrógeno, oxígeno o azufre;

20 L es o sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con la matriz;

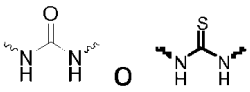
R₁ es-H, alquilo C₁-C₆, , o metilo sustituido con un anillo aromático de 6- 10 miembros sustituido; y el sustituyente del anillo aromático sustituido es- H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

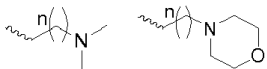
R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄ sulfenilo o-NO₂;

25 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, o ; el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10

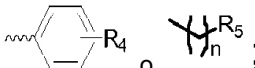
miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;
 R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -CF₃, -OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;
 R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y
 n=0-4.

- 5 3. El derivado de pirazolopirimidina según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque: Y es nitrógeno, oxígeno o azufre;

L es  sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con la matriz;

- 10 R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, , o metilo sustituido con un anillo aromático de 6- 10 miembros sustituido; y el sustituyente del anillo aromático sustituido es-H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄ sulfenilo o-NO₂;

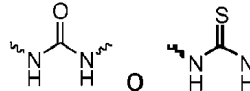
R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, ; el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo, -CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

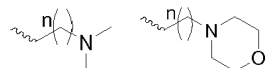
- 15 R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -CF₃, -OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

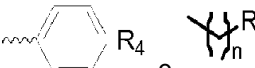
n=0-4.

4. El derivado de pirazolopirimidina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque: Y es nitrógeno, oxígeno o azufre;

- 20 L es  sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con la matriz;

R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, , o metilo sustituido en el anillo aromático de 6- 10 miembros sustituido; y el sustituyente del anillo aromático sustituido es-H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

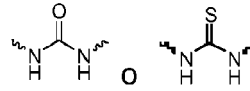
- 25 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, ; el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo, -CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -CF₃, -OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

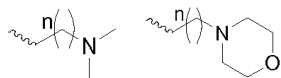
R₅ es H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

- 30 n=0-4.

5. El derivado de pirazolopirimidina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque: Y es nitrógeno, oxígeno o azufre;

L es  sustituido en la posición 3 o en la posición 4 del anillo benceno de la matriz; en

donde un extremo del átomo N se conecta con la matriz;



R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, sustituido es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;

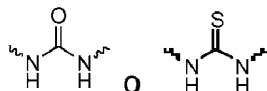
5 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, ; el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

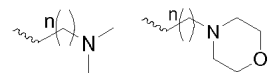
R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

10 n=0-3.

6. El derivado de pirazolopirimidina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque Y es nitrógeno, oxígeno o azufre;

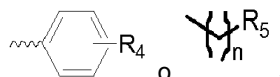


L es sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con la matriz;



15 R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, sustituido es-H,-F,-Cl o-Br;

R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;



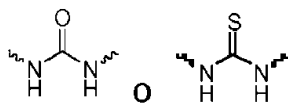
20 R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,-CF₃,-OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

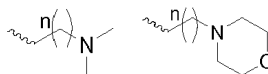
R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0-3.

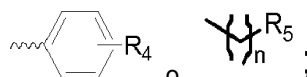
25 7. El derivado de pirazolopirimidina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque: Y es nitrógeno, oxígeno o azufre;



L es sustituido en la posición 3 o en la posición 4 en el anillo benceno de la matriz; en donde un extremo del átomo N se conecta con la matriz;



30 R₁ es-H, alquilo C₁-C₄, sustituido es-H o-Br; R₂ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o-NO₂;



R₃ es un radical heterocíclico aromático de 4- 12 miembros sustituido, el sustituyente en el anillo heteroaromático sustituido es-H, alquilo C₁-C₆, arilo,-CF₃ o un radical heterocíclico aromático de 5- 10 miembros;

miembros; y el número de heteroátomos en el radical heterocíclico aromático es 1 a 4, y el heteroátomo es N, O o S;

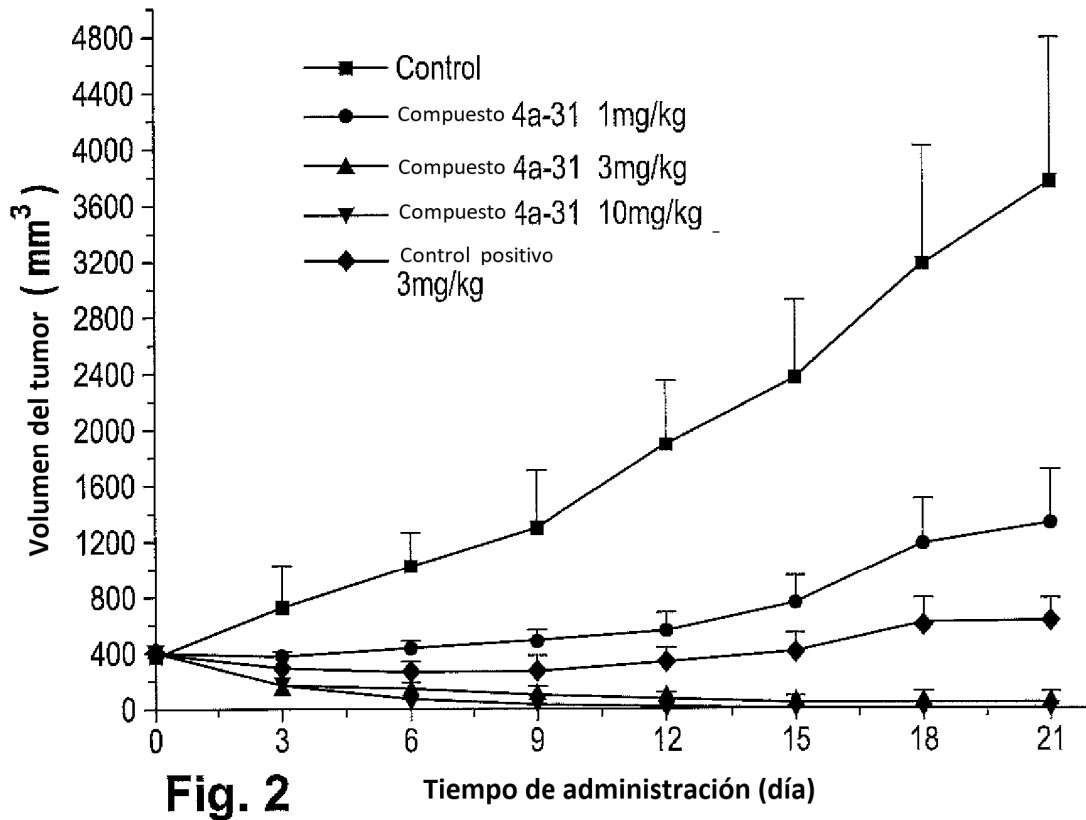
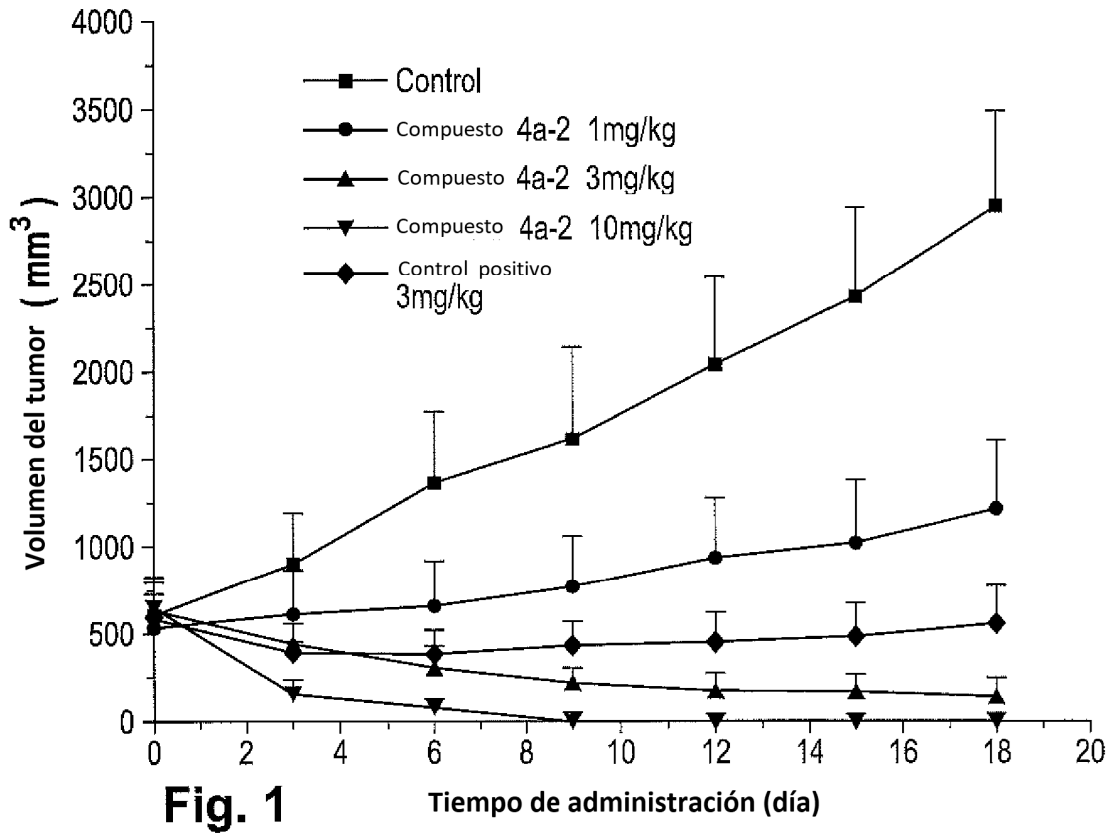
R₄ es-H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -CF₃, -OCF₃, morfolinilo o fenilalquilo C₁-C₄;

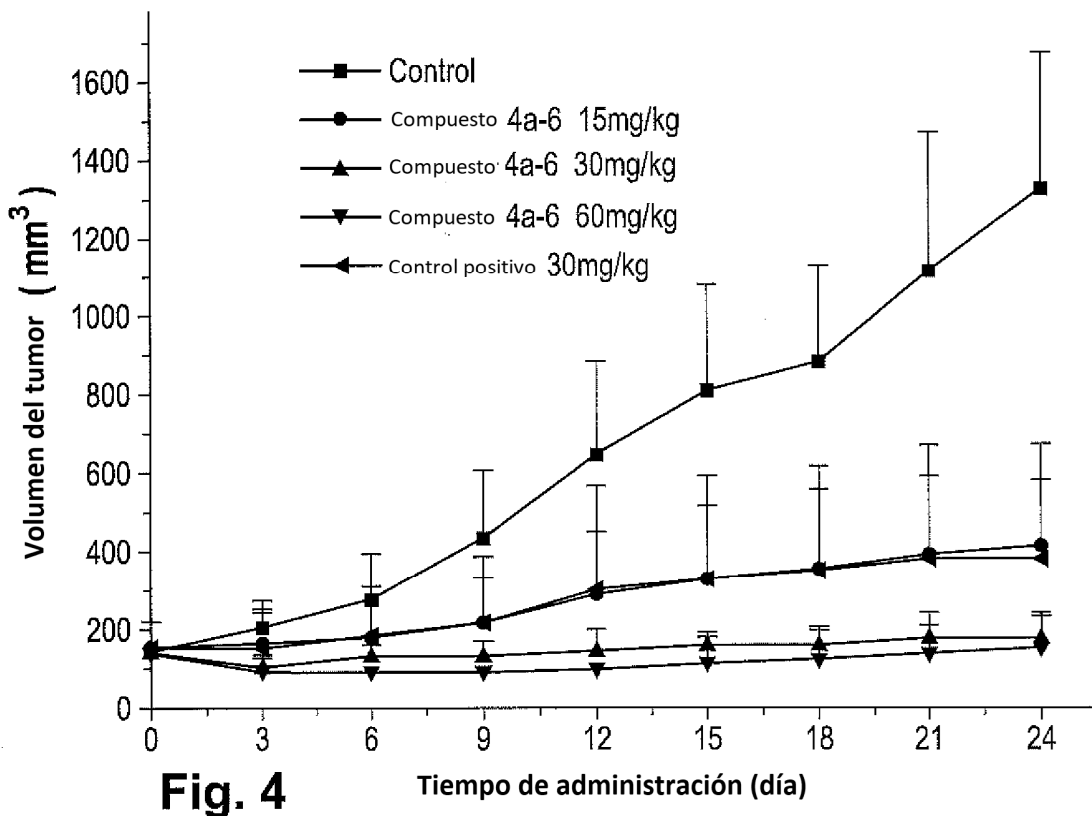
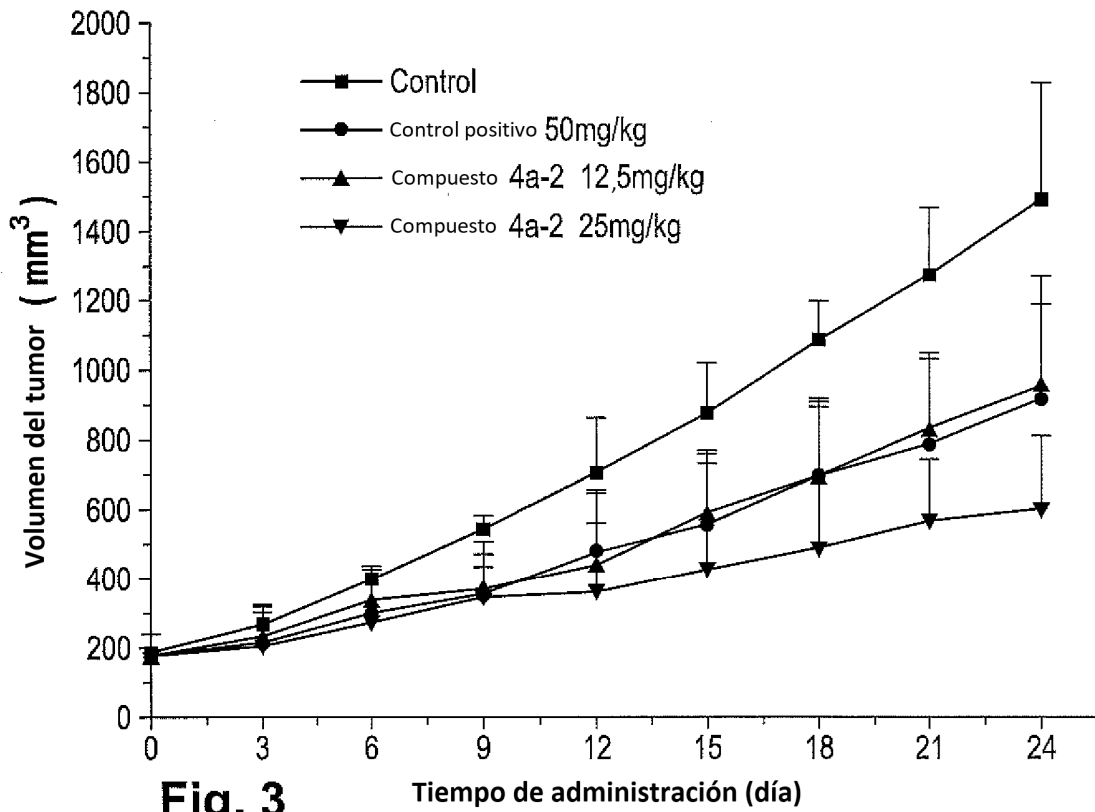
R₅ es-H, arilo o cicloalquilo C₃-C₈; y

n=0-3.

- 5 8. El derivado de pirazolopirimidina según la reivindicación 1, caracterizado porque se titula 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(4-bromofenil)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(2,3-dimetilfenil)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-metoxifenil)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(3-isopropilfenil)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-2-metilfenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-fluorofenil)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-fenilurea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(4-morfolinfenil)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(4-fluorofenil)urea, (S)-1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(1-fenetil)urea, (R)-1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(1-fenetil)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(metilciclohexil)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-ciclohexilurea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(6-quinolil)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-piridilurea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-terc-butilisoxazol-5-il)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-metil-pirazol-5-il)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-2-metilfenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-2-fluorofenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-clorfenil)-3-(3-terc-butil-1-metilpirazol-5-il)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3,5-difluorofenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(1-metil-3(trifluorometil)1H-pirazol-5-il)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)3-fluorofenil)-3-(1-metil-3(trifluorometil)1H-pirazol-5-il)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-2-nitrofenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(3-terc-butilisoxazol-5-il)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-2-metoxifenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-terc-butil-1-(quinolin-7-il)-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(3-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea, 1-(3-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea, 1-(3-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea, 1-(3-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-feniltiurea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-trifluorometilfenil)tiurea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-sulfidril)fenil)-3-(4-trifluorometil)fenil)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-sulfidril)fenil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-sulfhidril)fenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(3-terc-butil-1-metilpirazol-5-il)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-clorfenil)-3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-2-fluorofenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-2-clorfenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea, ácido 5-(3-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)carbamido)-3-terc-butil-1H-pirazol-1-carboxílico, ácido 5-(3-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluoro-fenil)carbamido)-3-terc-butil-1H-pirazol-1-carboxílico, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(3-terc-butil-1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-terc-butil-1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)-3-fluorofenil)-3-(3-terc-butil-1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(3-terc-butil-tiazol-2-il)urea, 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(4-feniltiazol-2-il)urea o 1-(4-(1H-pirazolopirimidina-4-fenoxi)fenil)-3-(benzotiazol-2-il)urea.
- 50 9. Una sal farmacéuticamente aceptable del derivado de pirazolopirimidina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
10. Un hidrato farmacéuticamente aceptable del derivado de pirazolopirimidina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 55 11. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de pirazolopirimidina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la sal según la reivindicación 9 o el hidrato según la reivindicación 10 y componentes auxiliares farmacéuticamente aceptables.
12. El derivado de pirazolopirimidina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la sal según la reivindicación 9 o el hidrato según la reivindicación 10 para uso como inhibidores de cinasa.

13. El derivado de pirazolopirimidina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la sal según la reivindicación 9 o el hidrato según la reivindicación 10 para uso como fármacos antitumorales.
14. El derivado de pirazolopirimidina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la sal según la reivindicación 9 o el hidrato según la reivindicación 10 para uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes.
- 5 15. El derivado de pirazolopirimidina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la sal según la reivindicación 9 o el hidrato según la reivindicación 10 para uso como inhibidores de angiogénesis.





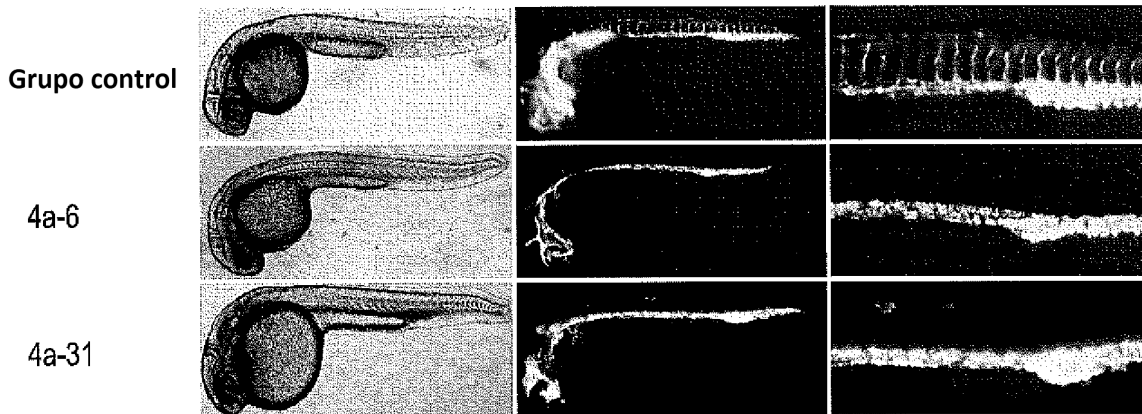
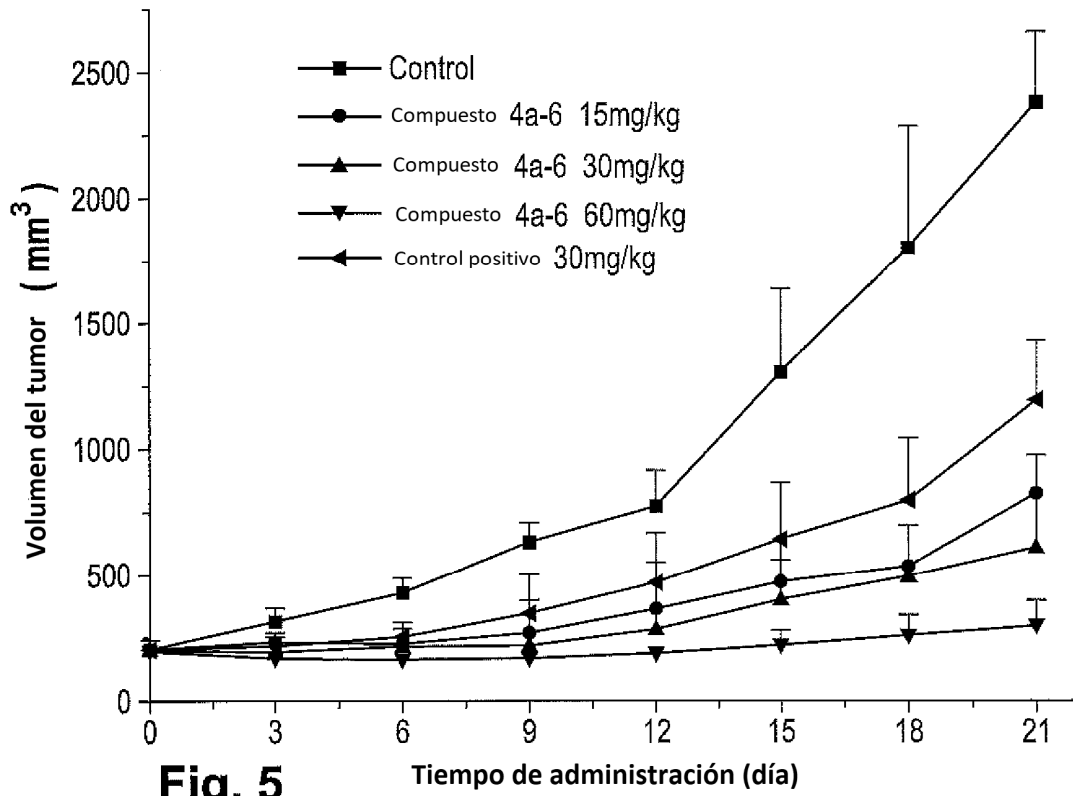


Fig. 6

