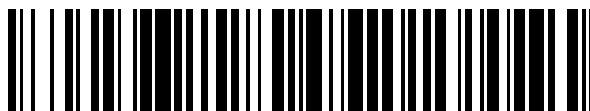


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 747 839**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 487/04</b>	(2006.01) <b>A61P 15/18</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/519</b>	(2006.01) <b>A61P 15/08</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/53</b>	(2006.01) <b>A61P 5/04</b>	(2006.01)
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01) <b>A61P 5/24</b>	(2006.01)
<b>A61P 15/00</b>	(2006.01)	
<b>A61P 13/08</b>	(2006.01)	
<b>A61P 17/10</b>	(2006.01)	
<b>A61P 25/28</b>	(2006.01)	
<b>A61P 1/00</b>	(2006.01)	
<b>A61P 17/14</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2014 PCT/CN2014/087906**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2015 WO15062391**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2014 E 14858090 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019 EP 3064498**

54 Título: **Derivados de pirazolopirimidona o de pirrolotriazona, método de preparación de los mismos, y aplicaciones farmacéuticas de los mismos**

30 Prioridad:

**30.10.2013 CN 201310525956**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.03.2020**

73 Titular/es:

**SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO. LTD. (50.0%)**  
**279 Wenjing Road Minhang District**  
**Shanghai 200245, CN y**  
**JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**LU, HEJUN;**  
**SUN, PIAOYANG;**  
**GUI, BIN y**  
**DONG, QING**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 747 839 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

Derivados de pirazolopirimidona o de pirrolotriazona, método de preparación de los mismos, y aplicaciones farmacéuticas de los mismos

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de pirazolopirimidona o derivado de pirrolotriazona y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, a un método de preparación de los mismos, y a la composición farmacéutica que los contiene, así como al uso de los mismos como antagonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), particularmente como un agente terapéutico para la enfermedad, tal como la endometriosis.

Antecedentes de la invención

15 La endometriosis es una enfermedad ginecológica común dependiente de estrógenos, que a menudo ocurre en mujeres en edad fértil, aunque el mecanismo no está claro. El diagnóstico difícil y la patogénesis poco clara de la endometriosis dificultan gravemente el descubrimiento de tratamientos eficaces. Actualmente, la endometriosis se diagnostica principalmente por laparoscopia y se trata mediante cirugía, o se controla con anticonceptivos, agonistas del receptor GnRH o progestágenos para reducir los niveles de estrógenos corporales.

20 Actualmente, la tasa de incidencia de endometriosis es alta. Los datos estadísticos de Datamonitor 2009 muestran que el número de pacientes femeninas que padecen endometriosis ha sido de más de 68 millones solo en dos países (India y China) (31.288.000 en India, 37.535.000 en China), mientras que los datos en los siete mercados principales han sido de más de 17 millones. Datamonitor espera que durante 2009-2018, el mercado de medicamentos para la endometriosis crecerá de 764 millones de dólares en 2009 (596 millones de dólares en EE. UU., 117 millones de dólares en la Unión Europea, 51 millones de dólares en Japón) a 1.156 mil millones de dólares en 2018 (844 millones de dólares en EE. UU., 206 millones de dólares en la Unión Europea, 106 millones de dólares en Japón), y el creciente espacio en el mercado chino será mayor.

30 La hormona liberadora de gonadotropina (gonadoliberina; GnRH), también conocida como hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), es una hormona deca péptida (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>) sintetizada por las células neuroendocrinas hipotalámicas, y es un factor de regulación central del sistema reproductor endocrino. La GnRH juega un papel importante en el sistema del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal al ser transportada a la hipófisis a través del sistema de circulación portal hipotalámico-hipofisario y luego unirse a las células receptoras de GnRH en la hipófisis anterior, promoviendo la secreción y liberación de la hormona luteinizante de gonadotropina, como la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH), y regulando el desarrollo normal del ovario y el cuerpo lúteo. El receptor de GnRH desempeña su función reguladora al acoplarse con la proteína G que es capaz de activar el sistema de segundo mensajero de fosfatidilinositol de calcio; LH regula la producción de esteroides sexuales; y FSH regula la espermatogénesis masculina y la maduración de los folículos ováricos femeninos.

40 LH y FSH se liberan en la circulación y se combinan con receptores en las células específicas de los ovarios o los testículos para estimular la producción de esteroides. Enfermedades como la endometriosis, el leiomioma uterino y el cáncer de próstata se han agravado en presencia de esteroides sexuales. Es necesario administrar péptidos de acción prolongada agonistas y antagonistas del receptor de GnRH para controlar las enfermedades.

45 Los péptidos antagonistas del receptor de GnRH incluyen péptidos lineales derivados de GnRH (documento US 5.171.835), derivados de hexapéptidos cíclicos (documento US 2002/0065309), derivados de péptidos bicíclicos (Journal of Medicinal Chemistry, 1993; 36: 3265-73), etc.; y los péptidos agonistas de los receptores de GnRH incluyen leuprorelina (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-d-Leu-Leu-Arg-Pro-NH<sub>2</sub>). Sin embargo, hay muchos problemas sin resolver para el compuesto de péptidos, incluida la absorción oral, la forma de dosificación, el volumen de la dosis, la estabilidad del fármaco, acción sostenida y estabilidad metabólica y similares. La razón principal por la que la terapia antagonista del receptor de GnRH de molécula pequeña es superior a la terapia basada en péptidos existente se debe en gran parte a la administración oral de antagonistas del receptor de GnRH de molécula pequeña, que es conveniente y eficiente. Los estudios han demostrado que los antagonistas de moléculas pequeñas tienen una eficacia significativa para las enfermedades dependientes de hormonas como la endometriosis, la pubertad precoz, el cáncer de próstata.

60 El mecanismo indirecto de inhibición tumoral mediado por los agonistas de GnRH es que los agonistas de GnRH disminuyen la secreción de hormona sexual y luego inhiben indirectamente el crecimiento de células tumorales por efecto a largo plazo sobre el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal, lo que lleva a la reducción de las gonadotropinas hipofisarias (FSH, LH). Mientras que los antagonistas del receptor de GnRH inhiben directamente la liberación de gonadotropinas hipofisarias y luego inhiben el crecimiento de las células tumorales.

65 En vista de las limitaciones de los péptidos antagonistas del receptor de GnRH, se han propuesto ciertos antagonistas no péptidos de los receptores de GnRH y se han puesto en desarrollo, ensayos clínicos y etapas de comercialización. Por ejemplo, Elagolix (también conocido como NBI-56418 o ABT-620), es un antagonista del receptor de GnRH de molécula pequeña desarrollado conjuntamente por Abbott y Neurocrine Biosciences Inc, que actualmente se encuentra

en etapa de fase clínica III y se utiliza principalmente para el tratamiento de la endometriosis (fase III) y el leiomioma uterino (fase II). En junio de 2012, los datos del ensayo de fase II de endometriosis se presentaron por la 94ª Reunión Anual de la Sociedad Endocrina en Houston: entre las 131 mujeres que padecen endometriosis que fueron tratadas con elagolix (150 o 250 mg qd), depósito de leuprorelina (3,75 mg sc, una vez al mes durante 12 semanas) o placebo, el nivel de estrógeno en suero en el paciente del grupo de tratamiento con elagolix es más bajo que el del grupo de tratamiento con leuporelint y el grupo de placebo. Mientras tanto, la seguridad y tolerabilidad de elagolix ha sido bien verificada.

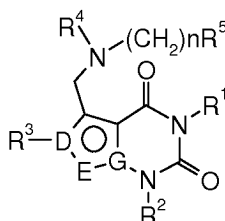
Relugolix, también conocido como TAK-385, es un antagonista oral del receptor de GnRH de molécula pequeña desarrollado por Takeda Pharmaceutical en Japón, que se usa para el tratamiento de la endometriosis, leiomioma uterino y cáncer de próstata. El estudio de endometriosis y leiomioma uterino ha estado en ensayo clínico de fase II en 2011, y el estudio del cáncer de próstata ha estado en ensayo clínico de fase I en el mismo año.

Actualmente, se han desvelado una serie de solicitudes de patente relativas a antagonistas de receptores de GnRH de molécula pequeña, incluyendo los documentos WO2006096785, WO2010026993, WO2011076687, WO2012175514, etc.

A pesar de que se han realizado numerosos estudios significativos en este campo, sigue siendo necesario desarrollar antagonistas del receptor de GnRH de molécula pequeña más eficaces. La presente descripción proporciona una nueva estructura de antagonistas del receptor de GnRH, y se ha descubierto que los compuestos que tienen tales estructuras tienen buena actividad y presentan un excelente efecto de tratamiento para enfermedades del sistema reproductivo endocrino.

#### Sumario de la invención

La presente invención está dirigida a proporcionar un compuesto de fórmula (I), un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero o diastereómero del mismo, o una mezcla de los mismos, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

donde:

cuando G es N, D es C y E es -CH-;

cuando G es C, D y E son N;

R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en arilo de 6 miembros y heteroarilo de 6 miembros, en el que el arilo y heteroarilo están cada uno independientemente sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y -OR<sup>6</sup>;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo está adicionalmente sustituido con fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo y haloalquilo;

R<sup>3</sup> es fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -NHC(O)R<sup>6</sup>, -NHC(O)OR<sup>6</sup>, -NHC(O)NHR<sup>6</sup> y -NHC(O)NHOR<sup>6</sup>;

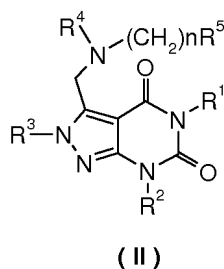
R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno;

R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

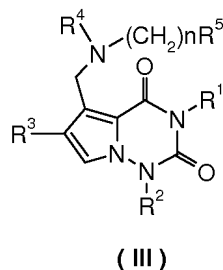
n es 1 o 2.

En una realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de fórmula (II) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que: n, R<sup>1</sup>~R<sup>5</sup> son como se definen en la fórmula (I).

- 5 En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de fórmula (III) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



10

en la que: n, R<sup>1</sup>~R<sup>5</sup> son como se definen en la fórmula (I).

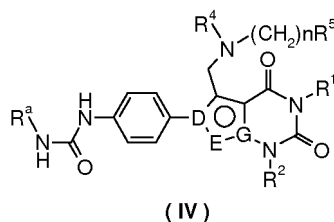
- 15 En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y piridazinilo, en el que el fenilo y piridazinilo están cada uno opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y -OR<sup>6</sup>.

- 20 En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>2</sup> es bencilo, en el que el bencilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo y haloalquilo.

- 25 En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>3</sup> es fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -NHC(O)NHR<sup>6</sup> y -NHC(O)NHOR<sup>6</sup>.

- 30 En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>4</sup> es metilo.

- 35 En otra realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de fórmula (IV) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

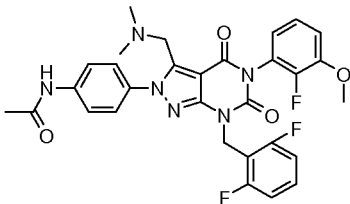
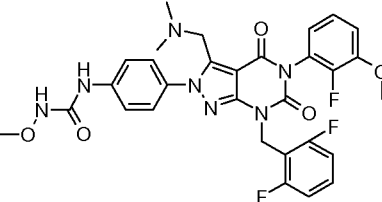
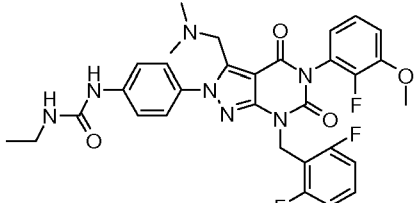
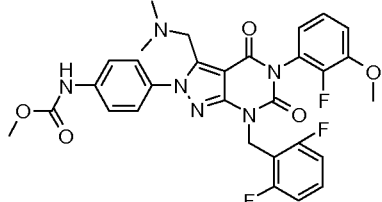
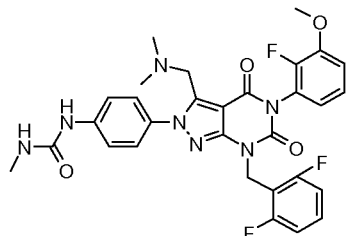


40

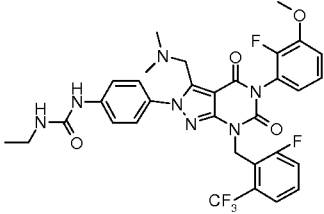
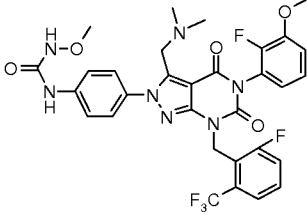
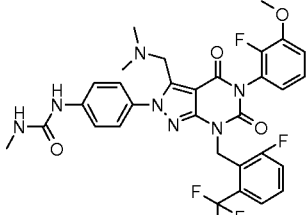
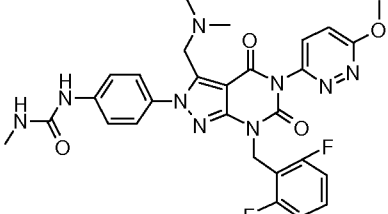
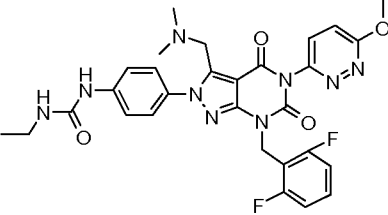
en la que: n, D, E, G, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en la fórmula (I).

R<sup>a</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo y -OR<sup>6</sup>; y  
R<sup>6</sup> es alquilo.

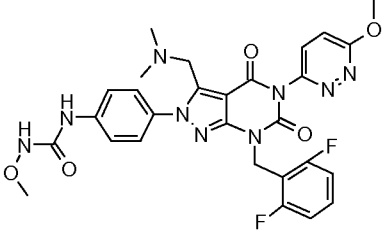
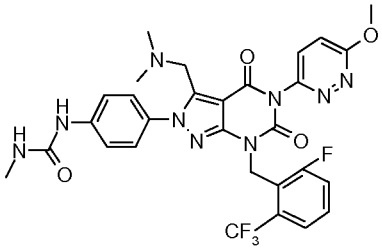
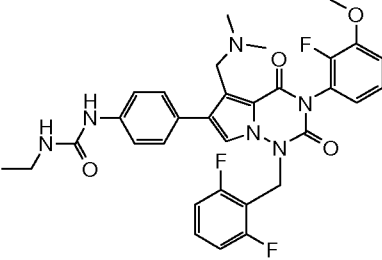
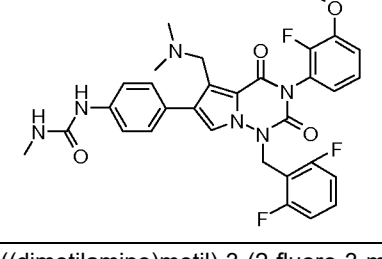
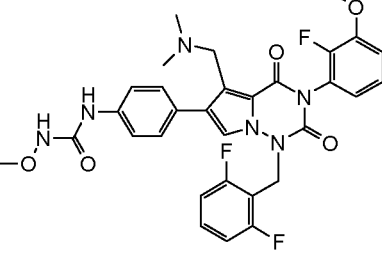
Los compuestos típicos de la presente invención incluyen, peso sin limitación, los siguientes:

Ejemplo N.º	Estructura y Nombre
1	 <p data-bbox="311 705 1420 761"><i>N</i>-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-2<i>H</i>-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2-il)fenil)acetamida</p>
2	 <p data-bbox="311 1008 1420 1064">1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-2<i>H</i>-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2-il)fenil)-3-metoxiurea</p>
3	 <p data-bbox="311 1321 1420 1377">1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-2<i>H</i>-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea</p>
4	 <p data-bbox="303 1624 1428 1680">(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-2<i>H</i>-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2-il)fenil)carbamato de metilo</p>
5	 <p data-bbox="311 1960 1420 2016">1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-2<i>H</i>-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea</p>

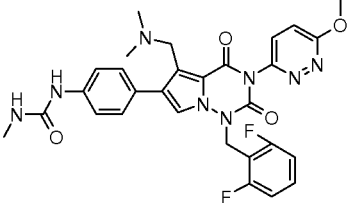
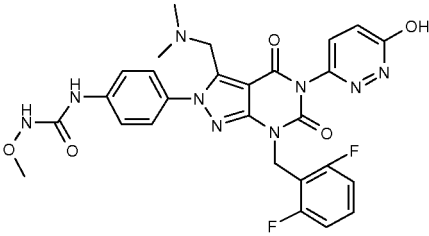
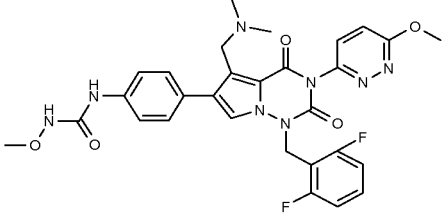
(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura y Nombre
6	 <p data-bbox="347 600 1406 663">1-(4-(3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea</p>
7	 <p data-bbox="347 913 1406 976">1-(4-(3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metoxiurea</p>
8	 <p data-bbox="347 1249 1406 1312">1-(4-(3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea</p>
9	 <p data-bbox="323 1574 1430 1637">1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea</p>
10	 <p data-bbox="323 1888 1430 1944">1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea</p>

(continuación)

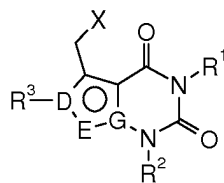
Ejemplo N.º	Estructura y Nombre
11	 <p data-bbox="319 616 1428 672">1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metoxiurea</p>
12	 <p data-bbox="319 952 1428 1008">1-(4-(3-((dimetilamino)metil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea</p>
13	 <p data-bbox="319 1310 1428 1366">1-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-3-etilurea</p>
14	 <p data-bbox="319 1646 1428 1702">1-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-3-metilurea</p>
15	 <p data-bbox="319 2004 1428 2060">1-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-3-metoxiurea</p>

(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura y Nombre
16	 <p data-bbox="379 593 1372 651">1-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-3-metilurea</p>
17	 <p data-bbox="327 929 1428 987">1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-hidroxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metoxiurea</p>
18	 <p data-bbox="379 1232 1372 1290">1-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-3-metoxiurea</p>

o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar el compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende una etapa de:



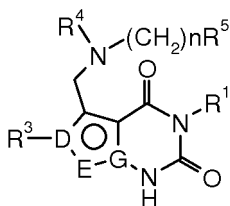
(IA)

- 10 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IA) con la amina de  $\text{NH}(\text{R}^4)(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ ; opcionalmente reducción o/ acilación del producto resultante para obtener el compuesto de fórmula (I); en la que: X es halógeno; n, D, E, G y  $\text{R}^1 \sim \text{R}^5$  son como se definen en la fórmula (I).

- 15 Los agentes reductores incluyen, pero sin limitación, hidrógeno o polvo de hierro; Los agentes de acilación incluyen, pero sin limitación, ácidos carboxílicos, cloruro de acilo, cloruro de sulfurilo, formiato de metilo halogenado, isocianato o trifosgeno y metoxiamina.

- 20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar el compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende una etapa de:





(IB)

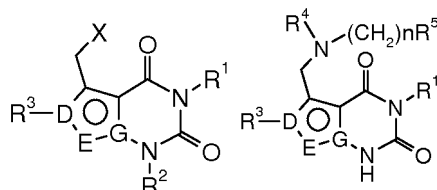
5 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IB) con R<sup>2</sup>X en presencia de un reactivo alcalino; opcionalmente reducción o/y acilación del producto resultante para obtener el compuesto de fórmula (I); en la que: X es halógeno, n, D, E, G y R<sup>1</sup> ~ R<sup>5</sup> son como se definen en la fórmula (I).

10 Los reactivos alcalinos incluyen, pero sin limitación, una base orgánica y una base inorgánica, en el que la base orgánica incluye, pero sin limitación, trietilamina, piridina, 2,6-lutidina, metóxido sódico, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica, n-butillitio, *tert*-butóxido y bromuro de tetrabutilamonio; la base inorgánica incluye, pero sin limitación, hidruro sódico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico, preferiblemente carbonato potásico y metóxido sódico;

15 Los agentes reductores incluyen, pero sin limitación, hidrógeno y polvo de hierro;

Los agentes de acilación incluyen, pero sin limitación, ácidos carboxílicos, cloruro de acilo, cloruro de sulfurilo, formiato de metilo halogenado, isocianato o trifosgeno y metoxiamina.

20 Un compuesto de fórmula (IA) o fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se usa como un intermedio en la preparación de un compuesto de fórmula (I):

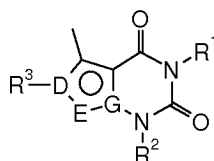


(IA)

(IB)

en la que: X es halógeno, n, D, E, G y R<sup>1</sup> ~ R<sup>5</sup> son como se definen en la fórmula (I).

25 Un proceso para preparar el compuesto de fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende una etapa de:

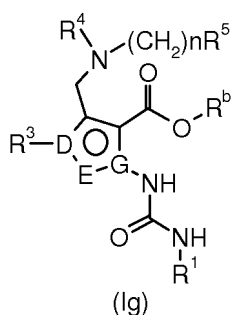


(Ib)

30 llevar a cabo la reacción de halogenación de un compuesto de fórmula (Ib) para obtener el compuesto de fórmula (IA); en la que: D, E, G y R<sup>1</sup> ~ R<sup>3</sup> son como se definen en la fórmula (I).

Un proceso para preparar el compuesto de fórmula (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende una etapa de:

35

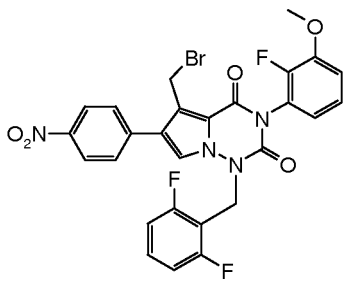
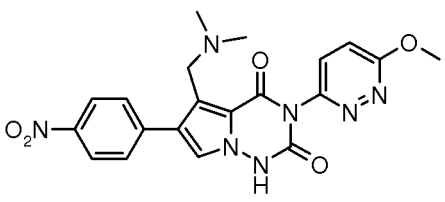


5 llevar a cabo una reacción de ciclación de un compuesto de fórmula (Ig) para obtener el compuesto de fórmula (IB); en la que: n, D, E, G y R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> ~ R<sup>5</sup> son como se definen en la fórmula (I); R<sup>b</sup> es alquilo.

Los compuestos típicos de fórmula (IA) incluyen, peso sin limitación, los siguientes:

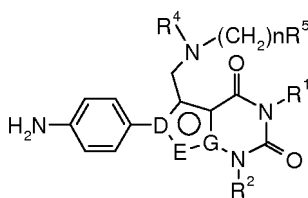
Ejemplo N.º	Estructura y Nombre
1f	<p style="text-align: center;">3-(bromometil)-7-(2,6-difluorobencil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-(4-nitrofenil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona</p>
6b	<p style="text-align: center;">3-(bromometil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2-(4-nitrofenil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona</p>
9e	<p style="text-align: center;">3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(4-nitrofenil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona</p>
12d	<p style="text-align: center;">3-(bromometil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(4-nitrofenil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona</p>

(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura y Nombre
13h	 <p>5-(bromometil)-1-(2,6-difluorobencil)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-6-(4-nitrofenil)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-2,4(1H,3H)-diona</p>
16h	 <p>5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-6-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-2,4(1H,3H)-diona</p>

o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

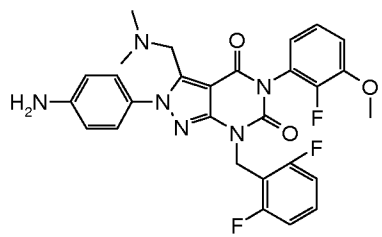
- 5 Un compuesto de fórmula (IVA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se usa como un intermedio en la preparación de un compuesto de fórmula (IV):



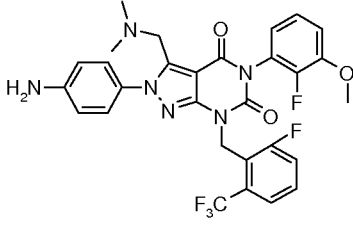
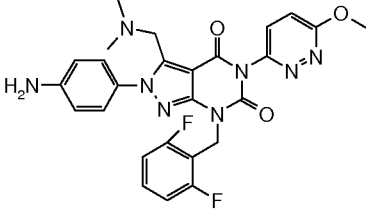
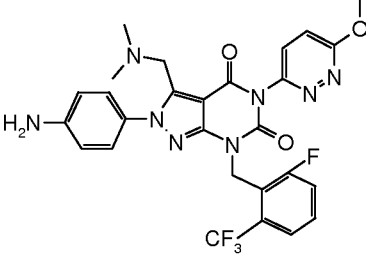
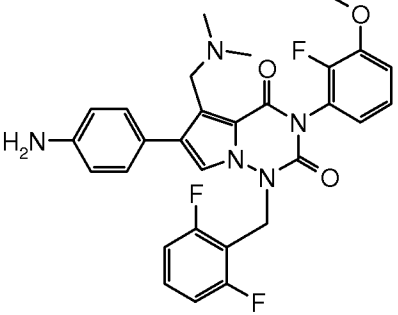
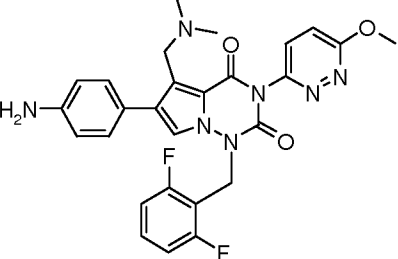
(IVA)

- 10 en la que: n, D, E, G, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en la fórmula (I).

Los compuestos típicos de fórmula (IVA) incluyen, peso sin limitación, los siguientes:

Ejemplo N.º	Estructura y nombre
1h	 <p>2-(4-aminofenil)-7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona</p>

(continuación)

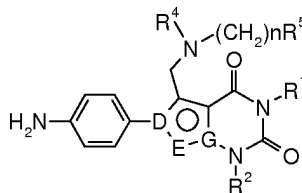
Ejemplo N.º	Estructura y nombre
6d	 <p data-bbox="320 607 1428 667">2-(4-aminofenil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-2H-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-4,6(5<i>H</i>,7<i>H</i>)-diona</p>
9g	 <p data-bbox="320 920 1428 974">2-(4-aminofenil)-7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-2H-pirazolo[3,4-<i>d</i>]pirimidin-4,6(5<i>H</i>,7<i>H</i>)-diona</p>
12f	 <p data-bbox="320 1267 1428 1328">2-(4-aminofenil)-3-((dimetilamino)metil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-2H-pirazo[10][3,4-<i>d</i>]pirimidin-4,6(5<i>H</i>,7<i>H</i>)-diona</p>
13j	 <p data-bbox="320 1682 1428 1744">6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil) pirrolo[2,1-<i>f</i>][1,2,4]triazin-2,4(1<i>H</i>,3<i>H</i>)-diona</p>
16j	

(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura y nombre
	6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxipiridazin-3-il) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-diona

o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 Un proceso para preparar el compuesto de fórmula (IV), que comprende una etapa de:



(IVA)

- 10 hacer reaccionar adicionalmente el compuesto de fórmula (IVA) con un agente de acilación para obtener un compuesto de fórmula (I);  
 en la que: n, D, E, G, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en la fórmula (I).

Los agentes de acilación incluyen, pero sin limitación, ácidos carboxílicos, cloruro de acilo, cloruro de sulfurilo, formiato de metilo halogenado, isocianato o trifosgeno y metoxiamina.

- 15 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más de un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 20 La presente invención se refiere adicionalmente al compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o una mezcla de los mismos, y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o la composición farmacéutica que comprende a los mismos, para su uso como medicamentos para el tratamiento o la prevención de enfermedades de cáncer dependiente de hormonas sexuales (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de mama, cáncer de la hipófisis, etc.), metástasis óseas de cánceres dependientes de hormonas sexuales, hiperplasia prostática, leiomioma uterino, endometriosis, fibroides uterinos, pubertad precoz, amenorrea, síndrome premenstrual, dismenorrea, síndrome de ovario poliquístico, acné, alopecia, enfermedad de Alzheimer, esterilidad, síndrome del intestino irritable, tumores benignos o malignos que son independientes de las hormonas y sensibles a la LH-RH, o rubor; o para su uso como regulador de la reproducción, anticonceptivo y un evocador de la ovulación; o para su uso como medicamentos para el tratamiento o la prevención de la recurrencia postoperatoria del cáncer dependiente de hormonas sexuales, preferentemente cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de mama, endometriosis o leiomioma uterino.

- 35 La presente divulgación se refiere además a un método para inhibir la actividad del receptor de GnRH, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), o tautómero, mesómero, racemato, enantiómeros, diastereómeros, o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o las composiciones farmacéuticas que los contienen.

- 40 La presente divulgación se refiere además a un método para tratar una enfermedad relacionada con la hormona gonadal, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), o tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, y una mezcla de los mismos, y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o la composición farmacéutica que los contiene.

- 45 La presente divulgación se refiere además a un método para la prevención o el tratamiento de cánceres dependientes de hormonas sexuales (cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de mama, cáncer de la hipófisis, etc.), metástasis ósea de cáncer dependiente de hormonas sexuales, hiperplasia prostática, leiomioma uterino, endometriosis, fibroides uterinos, pubertad precoz, amenorrea, síndrome premenstrual, dismenorrea, síndrome de ovario multilocular, síndrome de ovario poliquístico, acné, alopecia, enfermedad de Alzheimer, esterilidad, síndrome del intestino irritable, tumores benignos o malignos que son independientes de las hormonas y sensibles a la LH-RH, o rubor, preferentemente cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de mama, endometriosis o leiomioma uterino; o para regular la reproducción, anticoncepción o evocación de la ovulación; o para la prevención de la recurrencia postoperatoria del cáncer dependiente de hormonas sexuales.

5 La presente invención se refiere también al compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o la composición farmacéutica que los contiene, para su uso como medicamento para inhibir la actividad del receptor de GnRH.

10 La presente divulgación se refiere también al compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o la composición farmacéutica que los contiene, para su uso como medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con las hormonas sexuales.

15 La presente invención se refiere adicionalmente a un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o la composición farmacéutica que los contiene, para su uso como agente preventivo o regulador de enfermedades dependientes de hormonas, particularmente; o para su uso como agente preventivo o terapéutico para los cánceres dependientes de hormonas sexuales (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de mama, cáncer de la hipófisis, etc.), hiperplasia prostática, leiomioma uterino, endometriosis, fibroides uterinos, pubertad precoz, síndrome de amenorrea, síndrome premenstrual, síndrome de ovario multilocular, acné, alopecia, enfermedad de Alzheimer, etc.; o para su uso como regulador del embarazo (anticonceptivos y similares), agente terapéutico de esterilidad o regulador de la menstruación; o para su uso como conservante o agente terapéutico para el síndrome del intestino irritable; o para su uso como agente preventivo para la recurrencia postoperatoria de cáncer dependiente de hormonas sexuales, y similares; preferentemente cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de mama, endometriosis o leiomioma uterino.

25 Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en forma adecuada para administración oral, tales como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones orales se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido para la preparación de composiciones farmacéuticas en la técnica. Dichas composiciones pueden contener uno o más aditivos seleccionados del grupo que consiste en edulcorante, agentes aromatizantes, colorantes y conservantes, para proporcionar una formulación farmacéutica satisfactoria y agradable al paladar. Los comprimidos contienen el principio activo y el excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable adecuado para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser excipientes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato de sodio, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y agentes disgregantes como la celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica reticulada, almidón de maíz o ácido algínico; aglutinantes, tales como almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o goma arábiga; y lubricante, como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertas o recubiertas por medio de una técnica conocida que puede enmascarar el sabor del medicamento o retrasar la disgregación y absorción de un medicamento en el tracto gastrointestinal, proporcionando así una liberación sostenida durante un período prolongado. Por ejemplo, el material de enmascaramiento del sabor soluble en agua que se puede usar en la presente invención es tal como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o el material de período extendido que se puede usar en la presente invención como etilcelulosa, butirato acetato de celulosa.

45 Las formulaciones orales también se pueden proporcionar como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, tal como carbonato cálcico, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo se mezcla con vehículos hidrosolubles tales como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

50 Las suspensiones acuosas contienen los principios activos en mezcla con excipientes adecuados para fabricar suspensiones acuosas. Tal excipiente es un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y goma arábiga; dispersante o humectante puede ser un fosfátido natural, tal como lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, tal como estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como heptadecaetileneoxicetanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitoles, tales como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de polioxietilensorbitano. La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes, tales como etilparabeno o n-propilparabeno, uno o más colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

60 Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tales como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. La suspensión oleosa puede contener un espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol de cetilo. Los agentes edulcorantes y aromatizantes mencionados anteriormente pueden añadirse para proporcionar una preparación agradable al paladar. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como hidroxianisol o alfa-tocoferol butilado.

65

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión o uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. Los excipientes adicionales, tales como edulcorante, agente aromatizante y colorante, también se pueden añadir. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

La presente composición farmacéutica también puede estar en la forma de una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como el aceite de oliva o el aceite de arachis, o un aceite mineral, tal como parafina líquida o mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietilensorbitol. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes, agente aromatizante, conservante y antioxidante. El jarabe y el elixir pueden formularse con edulcorante, tal como glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, un colorante y un antioxidante.

La composición farmacéutica puede estar en forma de soluciones acuosas inyectables estériles. Los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse son agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónica. El preparado inyectable estéril también puede ser una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril en la que el principio activo se disuelve en la fase oleosa. Por ejemplo, el principio activo puede disolverse primero en una mezcla de aceite de soja y lecitina, la solución de aceite se introduce después en una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión. Las soluciones inyectables o microemulsiones pueden introducirse en el torrente sanguíneo de un individuo mediante inyección de bolo local. Como alternativa, puede ser ventajoso administrar la solución o microemulsión de manera que se mantenga una concentración en circulación constante del presente compuesto. Para mantener dicha concentración constante, se puede utilizar un dispositivo de suministro intravenoso continuo. Un ejemplo de dicho dispositivo es Deltec CADD-PLUS. TM. Bomba de inyección intravenosa 5400.

La composición farmacéutica puede estar en forma de una suspensión oleosa o acuosa inyectable estéril para la administración intramuscular y subcutánea. Dicha suspensión puede formularse con agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados como se describe anteriormente de acuerdo con técnicas conocidas. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril preparada en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, una solución preparada en 1,3-butanodiol. Además, un aceite fijo estéril se puede usar fácilmente como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo conciliable, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de la inyección se pueden usar ácidos grasos, tales como ácido oleico.

El presente compuesto puede administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones farmacéuticas se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que se solidifica a temperaturas normales pero líquido en el recto, deritiéndose así en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, mezcla de polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol con varios pesos moleculares.

Es bien sabido por los expertos en la materia que la dosis de un medicamento depende de una variedad de factores, incluidos, pero sin limitación, los siguientes factores: la actividad de un compuesto particular, la edad del paciente, el peso del paciente, la salud general del paciente, el comportamiento del paciente, la dieta del paciente, el tiempo de administración, la ruta de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y similares. Además, el mejor tratamiento, tal como el tratamiento modelo, la dosis diaria del compuesto de fórmula (I) o el tipo de sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede verificarse mediante el régimen terapéutico tradicional.

Descripción detallada de la invención

A menos que se indique otra cosa, los términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen los significados descritos más adelante.

"Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> de cadena lineal o ramificada, preferiblemente alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, incluso más preferiblemente un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y lo más preferiblemente metilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc-butilo*, *sec-butilo*, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, n-heptilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, n-octilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2-metil-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, n-nonilo, 2-metil-2-etilhexilo, 2-metil-3-etilhexilo, 2,2-dietilpentilo, n-decilo, 3,3-dietilhexilo, 2,2-dietilhexilo e isómeros

ramificados de los mismos. Más preferiblemente, un grupo alquilo es un alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc-butilo*, *sec-butilo*, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, y similares. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando están sustituidos, el grupo o grupos de sustituyentes pueden estar sustituidos en cualquier punto de conexión disponible, y el grupo o grupos de sustituyentes son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alquiloxilo, alquiltiol, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, alcoxi heterocíclico, cicloalquiltio, heterocicloalquiltio, oxo, amino, haloalquilo, hidroxialquilo, carboxilo, alcoxycarbonilo,  $-OR^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NHS(O)_mR^6$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-NHC(O)R^6$ ,  $-NHC(O)OR^6$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-OC(O)NR^7R^8$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-NHC(O)NHR^6$  y  $-NHC(O)NHOR^6$ .

"Alqueno" se refiere a un alquilo definido de la manera anterior que tiene al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono, por ejemplo, vinilo, 1-propeno, 2-propeno, 1-, 2- o 3-butenilo, etc., preferiblemente alqueno  $C_{2-10}$ , más preferiblemente alqueno  $C_{2-6}$  y lo más preferiblemente alqueno  $C_{2-4}$ . El grupo alqueno puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando están sustituidos, el grupo o grupos de sustituyentes son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquiltiol, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, heterocicloalcoxi, cicloalquiltio, heterocicloalquiltio, oxo, amino, haloalquilo, hidroxialquilo, carboxilo, alcoxycarbonilo,  $-OR^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NHS(O)_mR^6$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-NHC(O)R^6$ ,  $-NHC(O)OR^6$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-OC(O)NR^7R^8$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-NHC(O)NHR^6$  y  $-NHC(O)NHOR^6$ .

"Alquino" se refiere a un alquilo definido de la manera anterior que tiene al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono, por ejemplo, etino, 1-propino, 2-propino, 1-, 2- o 3-butino, etc., preferiblemente alquino  $C_{2-10}$ , más preferiblemente alquino  $C_{2-6}$  y lo más preferiblemente alquino  $C_{2-4}$ . El grupo alquino puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando están sustituidos, el grupo o grupos de sustituyentes son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquiltiol, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, heterocicloalcoxi, cicloalquiltio, heterocicloalquiltio, oxo, amino, haloalquilo, hidroxialquilo, carboxilo, alcoxycarbonilo,  $-OR^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NHS(O)_mR^6$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-NHC(O)R^6$ ,  $-NHC(O)OR^6$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-OC(O)NR^7R^8$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-NHC(O)NHR^6$  y  $-NHC(O)NHOR^6$ .

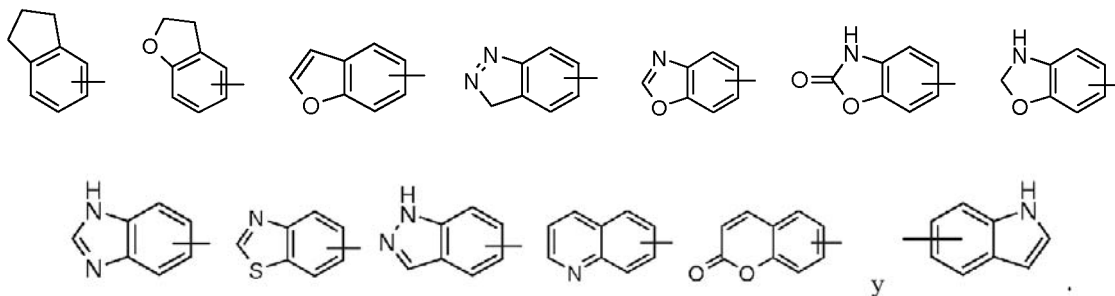
"Cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico o policíclico, saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 3 a 10 átomos de carbono, incluso más preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono, y lo más preferiblemente ciclopropilo. Los ejemplos representativos de cicloalquilo monocíclico incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, cicloheptano, cicloheptatrieno, ciclooctano, etc., preferiblemente ciclopropilo o ciclohexano. El cicloalquilo policíclico incluye un cicloalquilo que tiene un anillo espiro, un anillo condensado o un anillo puenteado. El grupo cicloalquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando están sustituidos, el grupo o grupos de sustituyentes son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alquiloxilo, alquiltiol, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, heterocicloalcoxi, cicloalquiltio, heterocicloalquiltio, oxo, amino, haloalquilo, hidroxialquilo, carboxilo, alcoxycarbonilo,  $-OR^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NHS(O)_mR^6$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-NHC(O)R^6$ ,  $-NHC(O)OR^6$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-OC(O)NR^7R^8$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-NHC(O)NHR^6$  y  $-NHC(O)NHOR^6$ .

"Heterociclilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico o policíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3 a 20 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S( $O$ )<sub>m</sub> (en el que m es un número entero entre 0 ~2) como átomos en el anillo, pero excluyendo -O-O-, -O-S- o -S-S- en el anillo, siendo C el resto de los átomos en el anillo. Un heterociclilo tiene preferiblemente de 3 a 12 átomos en el anillo, en el que de 1 a 4 átomos son heteroátomos; más preferiblemente de 3 a 10 átomos en el anillo; y lo más preferiblemente de 5 a 6 átomos en el anillo. Los ejemplos representativos de heterociclilo monocíclico incluyen, pero sin limitación, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperazino, pirano, tetrahydrofurano y similares. El heterociclilo policíclico incluye el heterociclilo que tiene un anillo espiro, un anillo condensado o un anillo puenteado. El grupo heterociclilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando están sustituidos, el grupo o grupos de sustituyentes son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alquiloxilo, alquiltiol, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, heterocicloalcoxi, cicloalquiltio, heterocicloalquiltio, oxo, amino, haloalquilo, hidroxialquilo, carboxilo, alcoxycarbonilo,  $-OR^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NHS(O)_mR^6$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-NHC(O)R^6$ ,  $-NHC(O)OR^6$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-OC(O)NR^7R^8$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-NHC(O)NHR^6$  y  $-NHC(O)NHOR^6$ .

"Arilo" se refiere a un anillo monocíclico o anillo policíclico condensado de 6 a 14 miembros (un sistema de anillo "condensado" significa que cada uno de los anillos comparten un par adyacente de átomos de carbono con otro anillo en el sistema), que tiene un sistema de electrones  $\pi$  completamente conjugado. Un arilo tiene preferiblemente de 6 a 10 miembros, más preferiblemente fenilo y naftilo, y lo más preferiblemente fenilo. El arilo puede estar condensado al

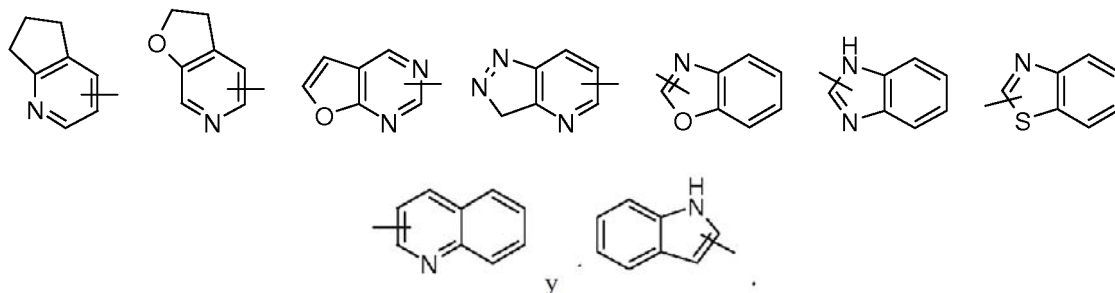


anillo de un heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo, en el que el enlace del anillo a la estructura precursora es un arilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, los siguientes grupos:



El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando están sustituidos, el grupo o grupos de sustituyentes son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltiol, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, heterocicloalcoxi, cicloalquiltio, heterocicloalquiltio,  $-OR^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NHS(O)_mR^6$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-NHC(O)R^6$ ,  $-NHC(O)OR^6$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-OC(O)NR^7R^8$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-NHC(O)NHR^6$  y  $-NHC(O)NHR^6$ .

"Heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico completamente de carbono de 5 a 14 miembros o anillo policíclico condensado que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, S y N, que tiene un sistema de electrones  $\pi$  completamente conjugado. Un heteroarilo tiene preferiblemente de 5 a 10 miembros, más preferiblemente 5 o 6 miembros, y lo más preferiblemente es furilo, tienilo, piridinilo, pirrolilo, *N*-alquil pirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, tetrazolilo, y similares. El heteroarilo puede estar condensado con el anillo de un arilo, heterociclilo o cicloalquilo, en el que el enlace del anillo a la estructura precursora es un heteroarilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, los siguientes grupos:



El grupo heteroarilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando están sustituidos, el grupo o grupos de sustituyentes son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltiol, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, heterocicloalcoxi, cicloalquiltio, heterocicloalquiltio,  $-OR^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NHS(O)_mR^6$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-NHC(O)R^6$ ,  $-NHC(O)OR^6$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-OC(O)NR^7R^8$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-NHC(O)NHR^6$  y  $-NHC(O)NHR^6$ .

"Alcoxi" se refiere tanto a un  $-O$ -(alquilo) como a un grupo  $-O$ -(cicloalquilo sin sustituir), en el que el alquilo y cicloalquilo se definen como anteriormente. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, y similares. El alcoxi puede estar sustituido o sin sustituir.

Quando están sustituidos, el sustituyente es preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltiol, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, heterocicloalcoxi, cicloalquiltio, heterocicloalquiltio, amino, haloalquilo, hidroxialquilo, carboxilo, alcóxicarbonilo,  $-OR^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NHS(O)_mR^6$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-NHC(O)R^6$ ,  $-NHC(O)OR^6$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-OC(O)NR^7R^8$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-NHC(O)NHR^6$  y  $-NHC(O)NHR^6$ .

"Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más halógenos, en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente.

"Hidroxilo" se refiere a un grupo  $-OH$ .

"Hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxilo, en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente.

"Halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

"Amino" se refiere a un grupo  $-NH_2$ .

"Ciano" se refiere a un grupo  $-CN$ .

"Nitro" se refiere a un grupo  $-NO_2$ .

"Grupo oxo" se refiere a un grupo =O.

"Ácido carboxílico" se refiere a un (alquil) o (cicloalquil) -C(O)OH.

"Cloruro de sulfurilo" se refiere a un (alquil) o (cicloalquil) -S(O)m-X (halo).

5 "Isocianato" se refiere a un (alquil) o (cicloalquil) -N=C=O.

"Trifosgeno" se refiere a un bis(triclorometil)carbonato.

"Carboxilo" se refiere a un grupo -C(O)OH.

"Alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo -C(O)O(alquilo) o (cicloalquilo), en el que el alquilo y cicloalquilo se definen como anteriormente.

10 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia descrito posteriormente puede suceder, pero no necesariamente. Dicha expresión significa el caso en que el suceso o circunstancia sucede o no. Por ejemplo, "el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un alquilo" significa que un grupo alquilo puede estar presente, pero no necesariamente, y dicha expresión incluye el caso en el que grupo heterocíclico está sustituido con un alquilo y el grupo heterocíclico no está sustituido con un alquilo.

15 "Sustituido" se refiere a uno o más átomos de hidrógeno en un grupo, preferiblemente hasta 5, más preferiblemente de 1 a 3 átomos de hidrógeno, cada uno reemplazado independientemente por el número correspondiente de sustituyentes. No hace falta decir que los sustituyentes existen en su única posible posición química. El experto en la técnica puede determinar si la sustitución es posible o imposible sin realizar esfuerzos excesivos por experimento o teoría. Por ejemplo, cuando un grupo amino o hidroxilo que tiene hidrógeno libre se une con átomos de carbono que tienen enlaces insaturados (tales como olefinicos) puede ser inestable.

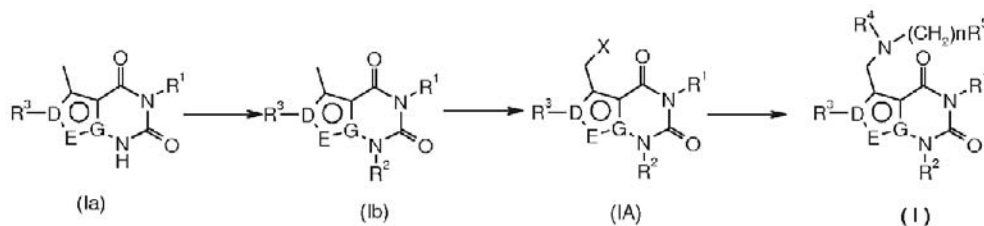
20 Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en la presente invención o sales o profármacos fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables de los mismos, y otros componentes químicos tales como vehículos y excipientes fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables. El fin de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo, lo que facilita la absorción del principio activo, y así presenta actividad biológica.

25 En la que R<sup>6</sup>-R<sup>8</sup> son como se definen en la fórmula (I).

### 30 MÉTODO DE SÍNTESIS DEL PRESENTE COMPUESTO

Para alcanzar el objeto de la presente invención, la presente invención aplica la siguiente solución técnica:

35 Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas que se indican a continuación:

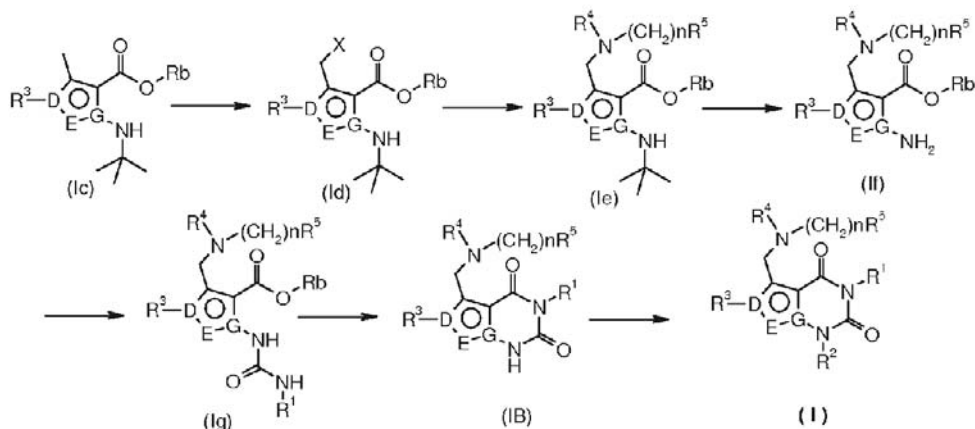


Esquema 1

40 un compuesto de fórmula (Ia) se hace reaccionar con R<sup>2</sup>X en presencia de un reactivo alcalino para obtener un compuesto de fórmula (Ib); el compuesto de fórmula (Ib) se somete a una reacción de halogenación con un catalizador para obtener un compuesto de fórmula (IA), en el que el catalizador es preferiblemente azobisisobutironitrilo, y el agente de halogenación es preferiblemente N-bromosuccinimida; el compuesto de fórmula (IA) se hace reaccionar con la amina de NH(R<sup>4</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>5</sup> para obtener un compuesto de fórmula (I);

45 en la que: X es halógeno; n, D, E, G y R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> son como se definen en la fórmula (I); R<sup>3</sup> es preferiblemente un arilo, más preferiblemente un fenilo, en el que el arilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -NHC(O)NHR<sup>6</sup> y -NHC(O)NHR<sup>6</sup>.

50 Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas que se indican a continuación:



Esquema 2

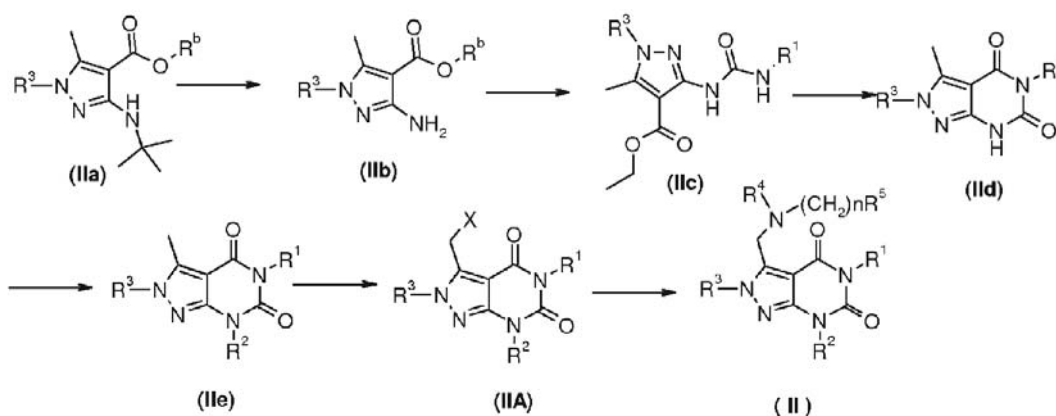
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ic) que se somete a una reacción de halogenación con un catalizador para obtener un compuesto de fórmula (Id), en el que el catalizador es preferiblemente azobisisobutironitrilo, y el agente de halogenación es preferiblemente *N*-bromosuccinimida; el compuesto de fórmula (Id) se hace reaccionar con la amina de NH(R<sup>4</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>5</sup> para obtener un compuesto de fórmula (Ie); el compuesto de fórmula (Ie) se calienta adicionalmente en ácido trifluoroacético para obtener un compuesto de fórmula (If); el compuesto de fórmula (If) se hace reaccionar con trifosgeno y una amina de R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub> sucesivamente para obtener un compuesto de fórmula (Ig); el compuesto de fórmula (Ig) se somete a una reacción de ciclación en un medio alcalino para obtener un compuesto de fórmula (IB); el compuesto de fórmula (IB) se hace reaccionar con R<sup>2</sup>X en presencia de un reactivo alcalino para obtener un compuesto de fórmula (I); en la que:

X es halógeno; Rb es alquilo;

n, D, E, G, R<sup>1</sup>~R<sup>5</sup> son como se definen en la fórmula (I); y

R<sup>3</sup> es preferiblemente un arilo, más preferiblemente un fenilo, en el que el arilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -NHC(O)NHR<sup>6</sup> y -NHC(O)NHR<sup>6</sup>.

Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (II) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas que se indican a continuación:



Esquema 3

el compuesto de fórmula (IIa) se calienta en ácido trifluoroacético para obtener un compuesto de fórmula (IIb); el compuesto de fórmula (IIb) se hace reaccionar con trifosgeno y una amina de R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub> sucesivamente para obtener un compuesto de fórmula (IIc); el compuesto de fórmula (IIc) se somete a una reacción de ciclación en un medio alcalino para obtener un compuesto de fórmula (IId); el compuesto de fórmula (IId) se hace reaccionar con R<sup>2</sup>X en presencia de un reactivo alcalino para obtener un compuesto de fórmula (IIe); el compuesto de fórmula (IIe) se somete a una reacción de halogenación con catalización para obtener un compuesto de fórmula (IIA), en el que el catalizador es preferiblemente azobisisobutironitrilo, y el agente de halogenación es preferiblemente *N*-bromosuccinimida; el compuesto de fórmula (IIA) se hace reaccionar con una amina de NH(R<sup>4</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>5</sup> para obtener un compuesto de

fórmula (II);

en la que: X es halógeno; Rb es alquilo;

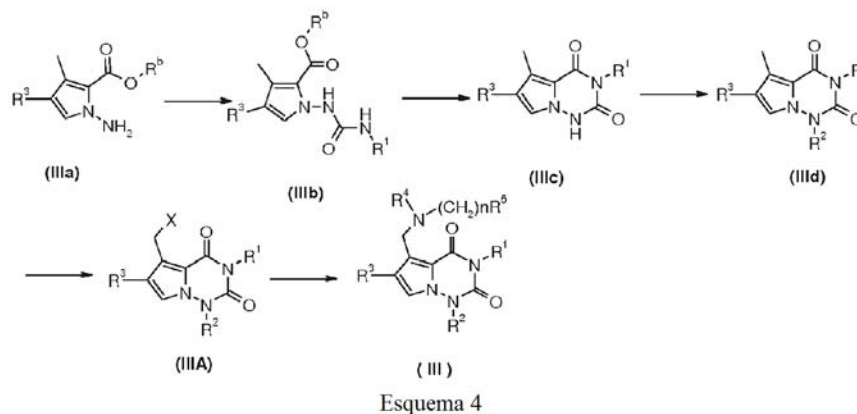
n, R<sup>1</sup>~R<sup>5</sup> son como se definen en la fórmula (I);

R<sup>3</sup> es preferiblemente un arilo, más preferiblemente un fenilo, en el que el arilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -NHC(O)NHR<sup>6</sup> y -NHC(O)NHOR<sup>6</sup>.

5

Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (III) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas que se indican a continuación:

10



el compuesto de fórmula (IIIa) se hace reaccionar con trifosgeno y una amina de R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub> sucesivamente para obtener un compuesto de fórmula (IIIb); el compuesto de fórmula (IIIb) se hace reaccionar en un medio alcalino para obtener un compuesto de fórmula (IIIc); el compuesto de fórmula (IIIc) es con R<sup>2</sup>X en presencia de un reactivo alcalino para obtener un compuesto de fórmula (IIIa); el compuesto de fórmula (IIIa) se somete a una reacción de halogenación con un catalizador para obtener un compuesto de fórmula (IIIa), en el que el catalizador es preferiblemente azobisisobutironitrilo, y el agente de halogenación es preferiblemente N-bromosuccinimida; el compuesto de fórmula (IIIa) se hace reaccionar con una amina de NH(R<sup>4</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>5</sup> para obtener un compuesto de fórmula (III);

15

20

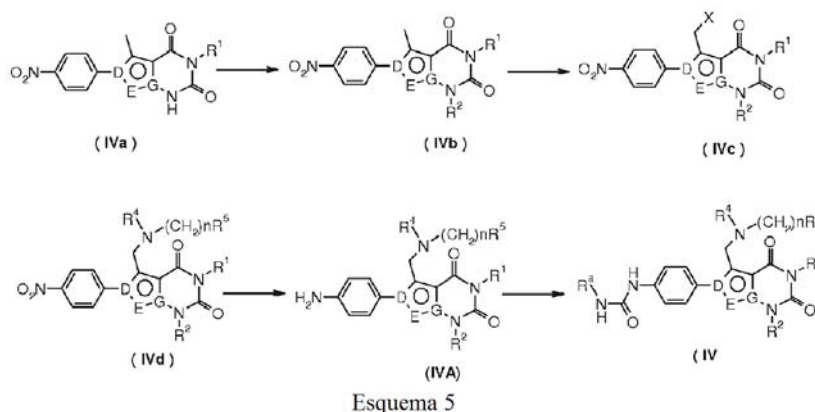
en la que: X es halógeno; Rb es alquilo;

n, R<sup>1</sup>~R<sup>5</sup> son como se definen en la fórmula (I);

R<sup>3</sup> es preferiblemente un arilo, más preferiblemente un fenilo, en el que el arilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -NHC(O)NHR<sup>6</sup> y -NHC(O)NHOR<sup>6</sup>.

25

Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (IV), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas que se indican a continuación:



30

la fórmula (IVa) se prepara de acuerdo con los esquemas 1-4; el compuesto de fórmula (IVa) se hace reaccionar con R<sup>2</sup>X en presencia de un reactivo alcalino para obtener un compuesto de fórmula (IVb); el compuesto de fórmula (IVb) se somete a una reacción de halogenación con un catalizador para obtener un compuesto de fórmula (IVc), en el que el catalizador es preferiblemente azobisisobutironitrilo, y el agente de halogenación es preferiblemente N-bromosuccinimida; el compuesto de fórmula (IVc) se hace reaccionar con una amina de NH(R<sup>4</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>5</sup> para obtener un compuesto de fórmula (IVd); el compuesto de fórmula (IVd) se somete a una reacción de reducción con hierro en

35

presencia de cloruro de amonio para reducir un grupo nitro a un grupo amino para obtener un compuesto de fórmula (IVA); el compuesto de fórmula (IVA) se hace reaccionar adicionalmente con un reactivo de acilación para obtener un compuesto de fórmula (IV);

en la que: X es halógeno,

5 n, D, E, G, R<sup>a</sup>, R<sup>1</sup>~R<sup>5</sup> son como se definen en la fórmula (I).

En las soluciones técnicas mencionadas, la condición alcalina se proporciona mediante una base orgánica o una base inorgánica, en el que la base orgánica incluye, pero sin limitación, trietilamina, piridina, 2,6-lutidina, metóxido sódico, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida potásica, n-butillitio, *terc*-butóxido potásico o bromuro de tetrabutilamonio; y la base inorgánica incluye, pero sin limitación, hidruro sódico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico. En el método de la presente invención, la condición alcalina de ciclación es preferiblemente una base orgánica y más preferiblemente es metóxido sódico

El agente de reducción incluye, pero sin limitación, hidrógeno o polvo de hierro;

15 Los agentes de acilación incluyen, pero sin limitación, ácido carboxílico, cloruro de acilo, cloruro de sulfurilo, formiato de metilo halogenado, isocianato o trifosgeno y metoxiamina.

La invención se ilustrará adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos específicos. Debe entenderse que estos ejemplos están destinados únicamente a demostrar la invención sin limitar el ámbito de la invención.

20 Los métodos experimentales en los siguientes ejemplos para los que no se indican condiciones específicas se realizarán de acuerdo con condiciones convencionales o condiciones recomendadas de los materiales de partida y el fabricante del producto. Los reactivos experimentales para los que no se indican fuentes específicas serán reactivos convencionales que están disponibles en el mercado.

25

### Ejemplos

Las estructuras de los compuestos se identifican por resonancia magnética nuclear (RMN) y/o espectrometría de masas (EM). El desplazamiento químico de RMN ( $\delta$ ) se da en 10<sup>-6</sup> (ppm). RMN se determina mediante un Bruker AVANCE-400. Los disolventes para RMN son dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*<sub>6</sub>), cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) y metanol deuterado (CD<sub>3</sub>OD), con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno.

30

La EM se determina mediante un espectrómetro de masas FINNIGAN LCQAd (IEN) (fabricante: Thermo, tipo: Finnigan LCQ advantage MAX).

35

La cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) se determina mediante un espectrómetro de cromatografía líquida de alta presión Agilent 1200DAD (columna cromatográfica Sunfire C18, 150 x 4,6 mm) y un espectrómetro de cromatografía líquida de alta presión Waters 2695-2996 (columna cromatográfica Gimini C18, 150 x 4,6 mm).

40

La tasa de inhibición promedio de quinasa e CI<sub>50</sub> se determinan mediante un NovoStar ELISA (BMG Co., Alemania).

Se utiliza gel de sílice Yantai Huanghai HSGF254 o Qingdao GF254 para cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (TLC). La dimensión de las placas utilizadas en la TLC fue de 0,15 mm a 0,2 mm, y la dimensión de las placas utilizadas en la purificación del producto es de 0,4 mm a 0,5 mm.

45

Se utiliza gel de sílice malla 200 a 300 de Yantai Huanghai como un vehículo en cromatografía en columna.

Los materiales de partida conocidos de la presente invención pueden prepararse por métodos de síntesis convencionales en la técnica o pueden adquirirse de ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, Accela ChemBio Inc., o Dari Chemical Company, etc.

50

A menos que se indique otra cosa, las reacciones pueden realizarse en una atmósfera de nitrógeno o una atmósfera de argón.

55

La expresión "atmósfera de argón" o "atmósfera de nitrógeno" significa que un matraz de reacción se equipa con un globo de argón o nitrógeno de 1 l.

A menos que se indique otra cosa, la solución en los ejemplos se refiere a una solución acuosa.

60

A menos que se indique otra cosa, la temperatura de reacción en los ejemplos es temperatura ambiente, y el intervalo de la temperatura ambiente fue de 20 °C a 30 °C.

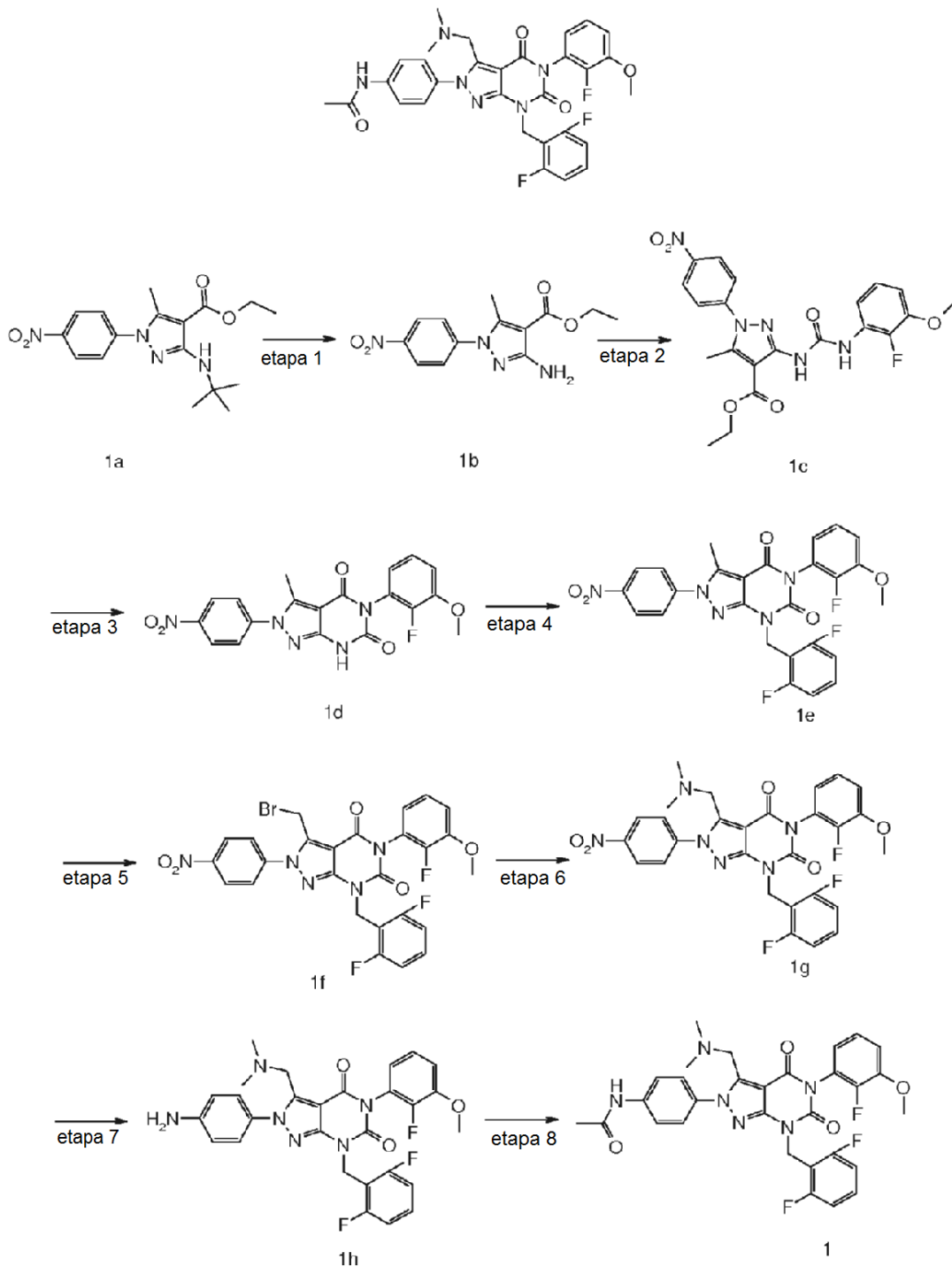
El proceso de reacción se controló por cromatografía de capa fina (TLC) y el sistema de disolventes de desarrollo incluye: A: un sistema de diclorometano y metanol, B: un sistema de n-hexano y acetato de etilo, C: un sistema de éter de petróleo y acetato de etilo, D: acetona. La proporción del disolvente puede ajustarse de acuerdo con la polaridad de los compuestos.

65

El sistema de elusión para purificación de los compuestos por cromatografía en columna y cromatografía de capa fina incluye: A: un sistema de diclorometano y metanol, B: un sistema de n-hexano y acetato de etilo, C: un sistema de diclorometano y acetona, D: un sistema de acetato de etilo y diclorometano, E: un sistema de acetato de etilo y diclorometano y n-hexano, F: un sistema de acetato de etilo y diclorometano y acetona. La proporción en volumen del disolvente puede ajustarse de acuerdo con la polaridad de los compuestos, y algunas veces también puede añadirse un poco de reactivo alcalino, tal como trietilamina o reactivo ácido, tal como ácido acético.

Ejemplo 1

*N*-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-2-il)fenil)acetamida



## Etapa 1

3-Amino-5-metil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

5 Se añadieron sucesivamente 3-(*terc*-butilamino)-5-metil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo 1a (12,10 g, 34,93 mmol, preparado por un método bien conocido desvelado en "Synthesis, 1988, (3), 203-207") y 100 ml de ácido trifluoroacético a un matraz con forma de berenjena de 250 ml. La mezcla se agitó durante 2,5 horas a 85 °C y después la reacción se detuvo. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Los residuos se añadieron gota a gota con una solución saturada de bicarbonato sódico para ajustar el pH > 7 y se filtraron. La torta de filtro se disolvió en diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y los residuos se suspendieron con 50 ml de una mezcla de diclorometano y metanol (v/v = 20:1) y se filtró. El producto se secó para obtener 5,30 g de un sólido de color amarillo. La solución madre se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título, 3-amino-5-metil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo 1b (producto total 6,07 g, sólido de color amarillo), rendimiento: 60,1 %.

15 EM m/z (IEN): 291,2 [M+1]

## Etapa 2

3-(3-(2-Fluoro-3-metoxifenil)ureido)-5-metil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

20 Se disolvió 3-amino-5-metil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo, 1b (550 mg, 1,89 mmol) en 50 ml de diclorometano. La mezcla que no era suficientemente soluble a temperatura ambiente se añadió con trietilamina (0,66 ml, 4,75 mmol) y trifosgeno (225 mg, 0,76 mmol) y se agitó hasta que se disolvió por completo. Después de agitar durante 30 minutos, la solución de reacción se añadió con 2-fluoro-3-metoxianilina (283 mg, 2 mmol) y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, después la reacción se detuvo. La solución de reacción se concentró a presión reducida y los residuos se añadieron con 20 ml de agua, se extrajeron con diclorometano (50 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título, 3-(3-(2-fluoro-3-metoxifenil)ureido)-5-metil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo, 1c (640 mg, sólido de color blanco), rendimiento: 73,9 %.

25 EM m/z (IEN): 458,1 [M+1]

## Etapa 3

5-(2-Fluoro-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6 (5*H*,7*H*)-diona

35 Se disolvió 3-(3-(2-fluoro-3-metoxifenil)ureido)-5-metil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo, 1c (640 mg, 1,40 mmol) en 30 ml de etanol y después se añadió metóxido sódico (190 mg, 3,52 mmol). Después de hacer reaccionar durante 3 horas a temperatura ambiente, la solución de reacción se calentó a 80 °C y se hizo reaccionar adicionalmente durante 1 hora. Después se detuvo la reacción. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron 3,5 ml de una solución 1 M de ácido clorhídrico y se filtró. La torta de filtro se lavó sucesivamente con agua (20 ml x 1), etanol (10 ml x 1) y metil *terc*-butil éter (5 ml x 1) y se secó para obtener el compuesto del título, 5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6 (5*H*,7*H*)-diona, 1d (536 mg, sólido de color amarillo claro), rendimiento: 93,2 %. EM m/z (IEN): 412,2 [M+1]

## Etapa 4

7-(2,6-Difluorobencil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona

40 Se disolvieron sucesivamente 5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6 (5*H*,7*H*)-diona, 1d (530 mg, 1,29 mmol), 2-(clorometil)-1,3-difluorobenceno (230 mg, 1,41 mmol), yoduro potásico (235 mg, 1,41 mmol) y carbonato potásico (196 mg, 1,42 mmol) en 15 ml de *N,N*-dimetilformamida. Después de hacer reaccionar durante 24 horas a temperatura ambiente, la reacción se detuvo y la solución de reacción se concentró a presión reducida. Los residuos se añadieron con 30 ml de agua y 20 ml de metil *terc*-butil éter con agitación y después se filtraron. La torta de filtro se disolvió en 50 ml de diclorometano, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 570 mg de un sólido. La solución madre se extrajo, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (20 ml x 3), una solución saturada de cloruro sódico (20 ml x 1), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y los residuos se suspendieron con 15 ml de una mezcla de *n*-hexano y metil *terc*-butil éter (v/v = 1: 1) y se filtró. La torta de filtro se secó para obtener 110 mg de un sólido. Se obtuvo el compuesto del título, 7-(2,6-difluorobencil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 1e (producto total 680 mg, sólido de color castaño), rendimiento: 98,3 %.

55 EM m/z (IEN): 538,2 [M+1]

## Etapa 5

3-(bromometil)-7-(2,6-difluorobencil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona

5 En una atmósfera de argón, se disolvieron sucesivamente 7-(2,6-difluorobencil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 1e (660 mg, 1,23 mmol), azobisisobutironitrilo (24 mg, 0,15 mmol) y *N*-bromosuccinimida (262 mg, 1,47 mmol) en 20 ml de clorobenceno. Después de hacer reaccionar durante 12 horas a 85 °C, la reacción se detuvo y la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se lavó sucesivamente con una solución saturada de cloruro sódico (15 ml x 1) y una solución saturada de tiosulfato sódico (15 ml x 1). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (40 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto, 3-(bromometil)-7-(2,6-difluorobencil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-(4-nitrofenil)-2*H* -pirazolo[3,4-*d*] pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 1f (900 mg, sólido de color amarillo claro), que se usó directamente en la siguiente etapa.  
EM m/z (IEN): 616,1 [M+1]

## Etapa 6

20 7-(2,6-Difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona

25 La 3-(bromometil)-7-(2,6-difluorobencil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-(4-nitrofenil)-2*H* -pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona en bruto, 1f (900 mg, 1,46 mmol) se disolvió en 3 ml de una solución de dimetilamina en tetrahidrofurano. Después de hacer reaccionar durante 12 horas a temperatura ambiente, la reacción se detuvo y la solución de reacción se concentró a presión reducida. Los residuos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de eluyentes D para obtener 627 mg de compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de eluyentes E para obtener el compuesto del título, 7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 1g (223 mg, sólido de color amarillo claro), rendimiento: 31,0 %. EM m/z (IEN): 581,3 [M+1]

## Etapa 7

35 2-(4-aminofenil)-7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona

40 Se disolvió 7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 1g (212 mg, 0,36 mmol) en 8 ml de ácido fórmico y después se añadieron 0,25 ml de una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano y paladio al 10 % sobre carbono (40 mg). La mezcla se purgó tres veces con hidrógeno y se hizo reaccionar durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno y presión normal, después la reacción se detuvo y la mezcla de reacción se filtró. La torta de filtro se lavó con metanol (20 ml x 2). La fase orgánica se concentró a presión reducida. Los residuos se añadieron con 50 ml de diclorometano y 15 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico, y se agitaron durante 10 minutos. La solución saturada de bicarbonato sódico se añadió gota a gota para ajustar el pH>7, y la fase acuosa se sometió a extracción. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía de capa fina con el sistema de eluyentes A para obtener el compuesto del título, 2-(4-aminofenil)-7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 1h (180 mg, sólido de color blanco), rendimiento: 89,5 %.  
EM m/z (IEN): 551,3 [M+1]

## Etapa 8

55 *N*-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-2-il)fenil)acetamida

60 Se disolvió 2-(4-aminofenil)-7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 1h (33 mg, 0,059 mmol) en 5 ml de diclorometano, se añadió trietilamina (13 µl, 0,094 mmol) y anhídrido acético (7 µl, 0,072 mmol). Después de hacer reaccionar durante 12 horas a temperatura ambiente, la reacción estaba incompleta. Después, se añadieron 5 µl de anhídrido acético y la mezcla se calentó a 35 °C y se hizo reaccionar adicionalmente durante 2 horas. La reacción se detuvo y la solución de reacción se añadió con 2 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico, se agitó durante 10 minutos y se extrajo. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (15 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía de capa fina con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título, *N*-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-2-il)fenil)acetamida, 1 (25 mg, sólido de color blanco), rendimiento: 71,4 %.

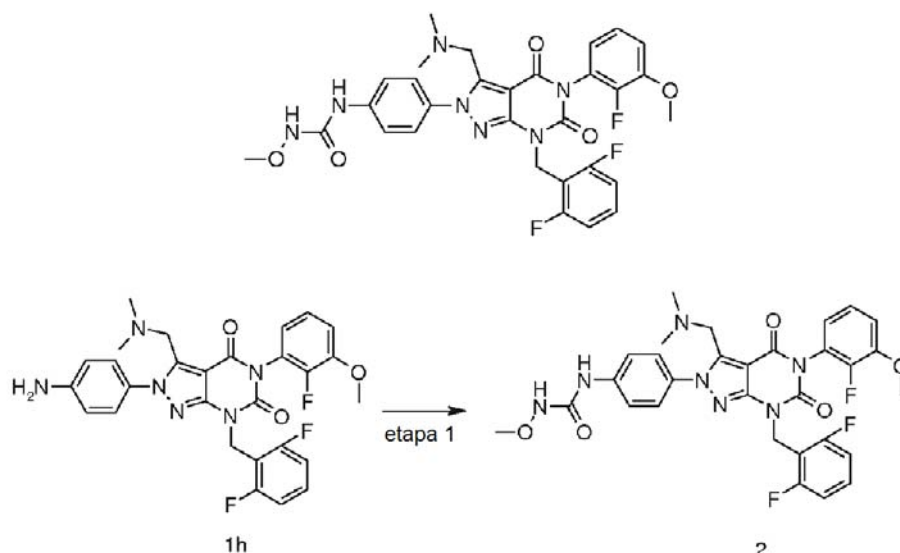


EM m/z (IEN): 593,1 [M+1]

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) □ 7,89 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,89-7,94 (m, 3H), 5,45 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,69-3,70 (m, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,25 (s, 3H).

## 5 Ejemplo 2

1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metoxiurea



10

### Etapa 1

15 1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metoxiurea

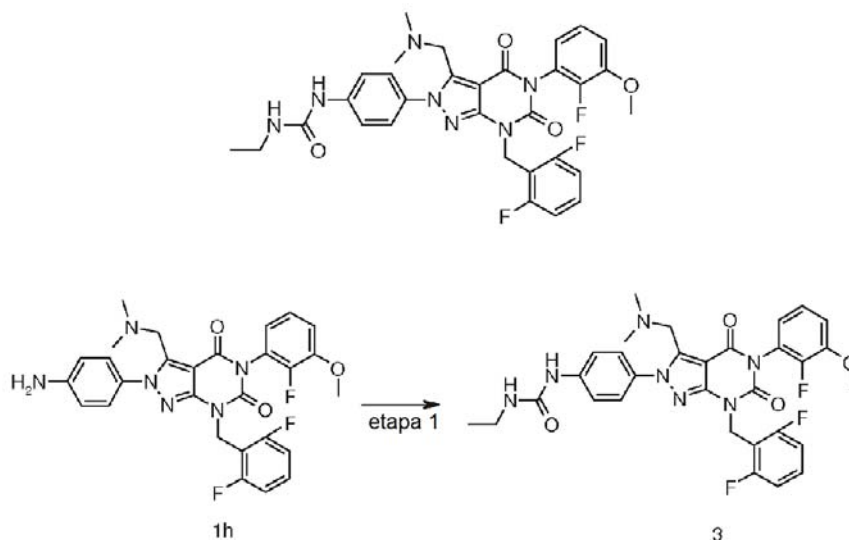
20 Se disolvió 2-(4-aminofenil)-7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxi fenil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona, 1h (30 mg, 0,054 mmol) en 5 ml de diclorometano, se añadió trietilamina (0,045 ml, 0,32 mmol) y trifosgeno (6,5 mg, 0,022 mmol). Después de hacer reaccionar durante 1 hora, la solución de reacción se añadió con metoxiamina (6,8 mg, 0,081 mmol) y se hizo reaccionar adicionalmente durante 12 horas a temperatura ambiente, y después se complementó con trifosgeno (18 mg, 0,061 mmol) y se hizo reaccionar adicionalmente durante 1 hora a 35 °C, seguido de la adición de metoxiamina (100 mg, 1,20 mmol) y la reacción se continuó durante 2 horas a 35 °C. La reacción se detuvo y la solución de reacción se añadió con 10 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (15 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía de capa fina con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título, 1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metoxiurea, 2 (12 mg, sólido de color amarillo pálido), rendimiento: 35,3 %.

25 EM m/z (IEN): 624,5 [M+1]

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 07,90 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,06-7,08 (m, 1H), 6,89-6,94 (m, 3H), 5,45 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 2,35 (s, 6H).

## Ejemplo 3

35 1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea



## Etapa 1

- 5 1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea

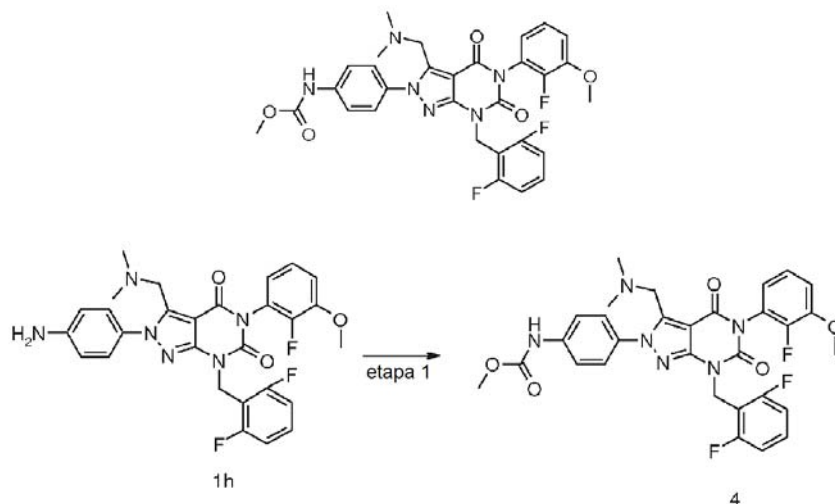
Se disolvió 2-(4-aminofenil)-7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona, 1h (26 mg, 0,047 mmol) en 3 ml de tetrahidrofurano y se añadió isocianato de etilo (55  $\mu$ l, 0,69 mmol) y se hizo reaccionar durante 12 horas a 35 °C. La reacción se detuvo y la solución de reacción se concentró a presión reducida. Los residuos se añadieron con 10 ml de agua y 20 ml de diclorometano y se extrajeron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (15 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía de capa fina con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título, 1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea, 3 (12 mg, sólido de color blanco), rendimiento: 41,4 %.

EM m/z (IEN): 622,5 [M+1]

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,80 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,13-7,15 (m, 1H), 6,99-7,04 (m, 1H), 6,84-6,89 (m, 3H), 6,45 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,33-3,35 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 1,20 (t, 3H).

## Ejemplo 4

- 25 (4-(7-(2,6-Difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)carbamato de metilo



## Etapa 1

(4-(7-(2,6-Difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)carbamato de metilo

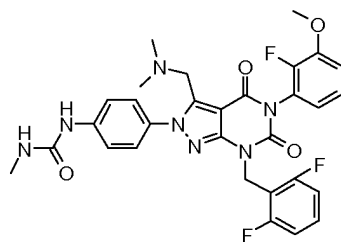
Se disolvió 2-(4-aminofenil)-7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona, 1h (35 mg, 0,064 mmol) en 5 ml de diclorometano y se añadió trietilamina (0,8 ml, 5,8 mmol) y cloroformiato de metilo (0,5 ml, 4,14 mmol). Después de hacer reaccionar durante 12 horas a 35 °C, la reacción se detuvo y se enfrió a temperatura ambiente. La solución de reacción se añadió con 10 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (15 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía de capa fina con el sistema de eluyentes A para obtener el compuesto del título, (4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)carbamato de metilo, 4 (24 mg, sólido de color blanco), rendimiento: 61,5 %.

EM m/z (IEN): 609,5 [M+1]

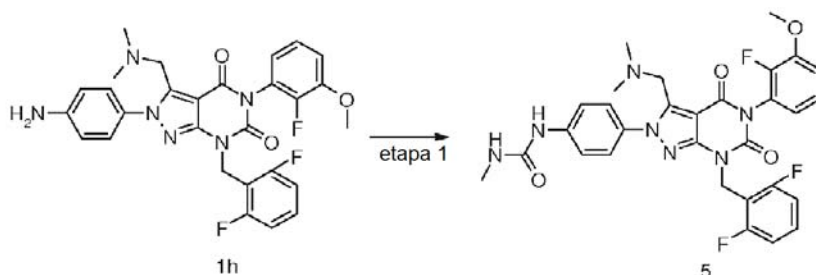
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) □ 7,88 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,06-7,08 (m, 1H), 6,88-6,94 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,65-3,73 (m, 2H), 2,35 (s, 6H).

## Ejemplo 5

1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea



25



## Etapa 1

1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea

Se disolvió ácido acético (46 mg, 0,77 mmol) en 1 ml de tolueno y se añadió con *N,N*-diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,13 mmol) y difenilfosforil azida (0,16 ml, 0,73 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a 70 °C y después se enfrió en un baño de hielo, seguido de la adición de 2-(4-aminofenil)-7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona, 1h (30 mg, 0,050 mmol) y 2 ml de diclorometano en un baño de hielo. La mezcla se hizo reaccionar durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se detuvo y la solución de reacción se añadió con 10 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo con diclorometano (25 ml x 1). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml x 1) y una solución saturada de cloruro sódico (10 ml x 1), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía de capa fina con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título, 1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea, 5 (8 mg, sólido de color blanco), rendimiento: 24,4 %.

EM m/z (IEN): 607,9 [M+1]

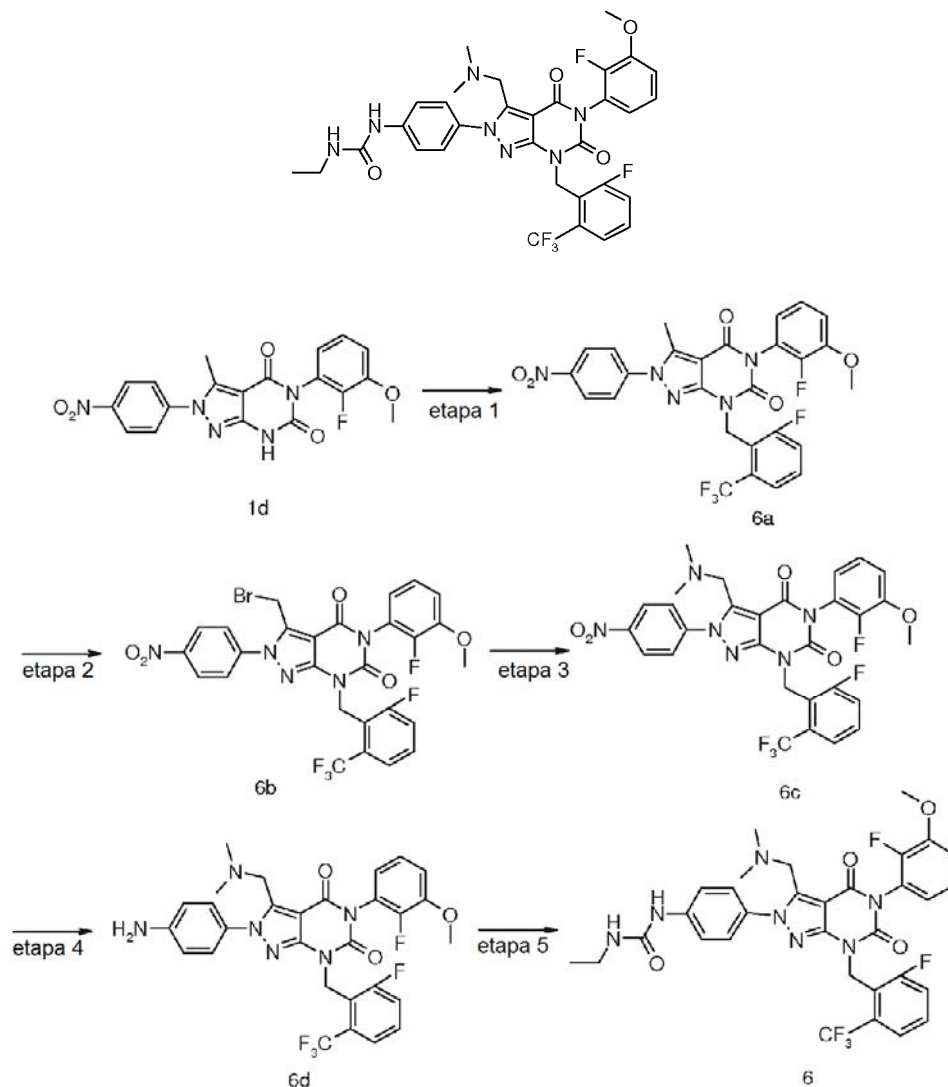
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) □ 7,79 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,880-6,93 (m, 4H), 5,44 (s, 2H), 4,95 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 2,88 (d, 3H), 2,39 (s, 6H).

45

## Ejemplo 6

1-(4-(3-((Dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea

5



## 10 Etapa 1

5-(2-Fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona

15 Se disolvieron sucesivamente 5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona, 1d (1,90 g, 4,62 mmol), 2-(bromometil)-1-fluoro-3-(trifluorometil)benceno (1,31 g, 5,10 mmol), yoduro potásico (844 mg, 5,08 mmol) y carbonato potásico (702 mg, 5,09 mmol) en 54 ml de *N,N*-dimetilformamida. Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente, la reacción se detuvo y la solución de reacción se concentró a presión reducida. Los residuos se añadieron con agua y éter para suspender durante 1 hora y se filtraron. La torta de filtro se lavó con éter (10 ml x 3) y se secó para obtener el compuesto del título, 5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona, 6a (1,91 g, sólido de color blanco), rendimiento 70,7 %. EM m/z (IEN): 588,1 [M+1]

## 25 Etapa 2

3-(bromometil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2-(4-nitrofenil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona

Se disolvieron 5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-2H-pirazolo[3,4-

*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 6a (1,81 g, 3,08 mmol), azobisisobutironitrilo (61 mg, 0,37 mmol) y *N*-bromosuccinimida (660 mg, 3,71 mmol) en 53 ml de clorobenceno. La solución resultante se purgó tres veces con argón y se hizo reaccionar durante 19 horas a 85 °C en una atmósfera de argón. La reacción se detuvo y la solución de reacción se lavó con una solución saturada de tiosulfato sódico (30 ml x 1) y una solución saturada de cloruro sódico (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto, 3-(bromometil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 6b (2,18 g, sólido de color amarillo pálido), que se usó directamente en la siguiente etapa.

EM m/z (IEN): 666,0 [M+1]

#### Etapa 3

3-((Dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona

La 3-(bromometil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona en bruto, 6b (2,18 g, 3,27 mmol) y dimetilamina (solución 2 M en THF) (6,8 ml 13,6 mmol) se añadieron al matraz de reacción y se agitaron durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se detuvo y la solución de reacción se concentró a presión reducida. Los residuos se purificaron por un método de separación preparativa para obtener el compuesto del título, 3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 6c (455 mg, sólido de color blanco), rendimiento: 22,1 %.

EM m/z (IEN): 630,8 [M+1]

#### Etapa 4

2-(4-aminofenil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona

Se disolvió 3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 6c (200 mg, 0,32 mmol) en 8 ml de ácido fórmico y se añadieron 0,25 ml de una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano y 10 % de Pd/C (50 mg). La mezcla se purgó tres veces con hidrógeno y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se detuvo y se filtró. La torta de filtro se lavó con una pequeña cantidad de metanol. El filtrado se concentró a presión reducida, se añadieron 50 ml de diclorometano y 20 ml de una solución de bicarbonato sódico y se agitaron durante 10 minutos. La fase acuosa se ajustó a pH 8 y se extrajo. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (25 ml x 2) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía de capa fina con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título, 2-(4-aminofenil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 6d (135 mg, sólido de color blanco), rendimiento: 71,1 %.

EM m/z (IEN): 600,9 [M+1]

#### Etapa 5

1-(4-(3-((Dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea

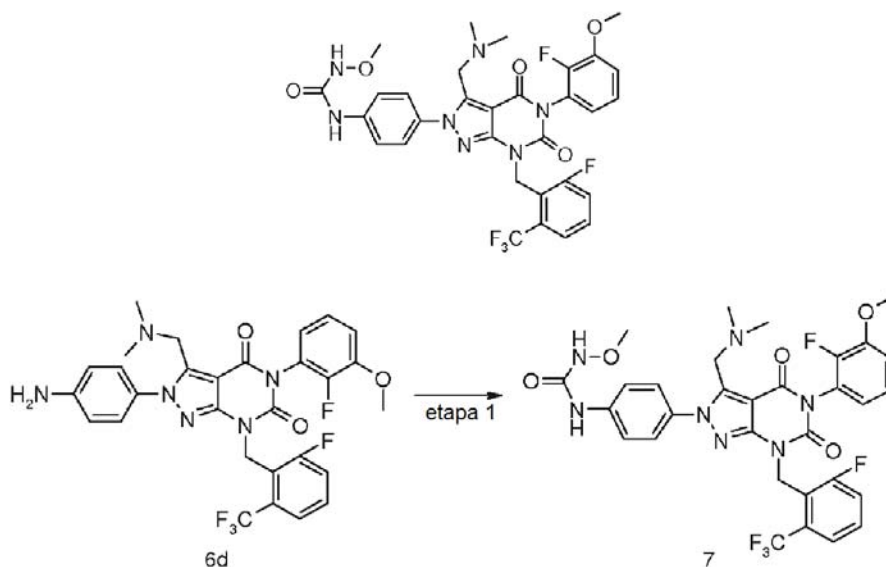
Se disolvió 2-(4-aminofenil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 6d (30 mg, 0,050 mmol) en 1 ml de diclorometano y se añadió isocianato de etilo (0,06 ml, 0,76 mmol). Después de hacer reaccionar durante 12 horas a 35 °C, la reacción se detuvo y la solución de reacción se añadió con 5 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y 20 ml de una solución de diclorometano y se sometió a extracción. La fase orgánica se lavó con agua (10 ml x 1) y una solución saturada de cloruro sódico (5 ml x 1), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía de capa fina con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título, 1-(4-(3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea, 6 (15 mg, sólido de color blanco), rendimiento: 44,1 %.

EM m/z (IEN): 671,9 [M+1]

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) □ 7,75 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,15 (t, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,92 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,69-3,76 (m, 2H), 3,28-3,35 (m, 2H), 2,35 (s, 6H), 1,19 (t, 3H).

#### Ejemplo 7

1-(4-(3-((Dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-2-il)fenil)-3-metoxiurea



## Etapa 1

- 5 1-(4-(3-((Dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metoxiurea

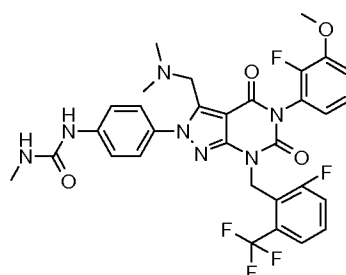
Se disolvió 2-(4-aminofenil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-( trifluorometil)bencil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona, 6d (30 mg, 0,050 mmol) en 3 ml de diclorometano y se añadieron trietilamina (0,07 ml, 0,50 mmol) y trifosgeno (15 mg, 0,051 mmol). Después de hacer reaccionar durante 1 hora a temperatura ambiente, la reacción se detuvo y la solución de reacción se añadió con 10 ml de agua y después se extrajo con diclorometano (25 ml x 1). La fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml x 1), agua (10 ml x 1) y una solución saturada de cloruro sódico (10 ml x 1), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía de capa fina con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título, 1-(4-(3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metoxiurea, 7 (12 mg, sólido de color blanco), rendimiento: 33,6 %.

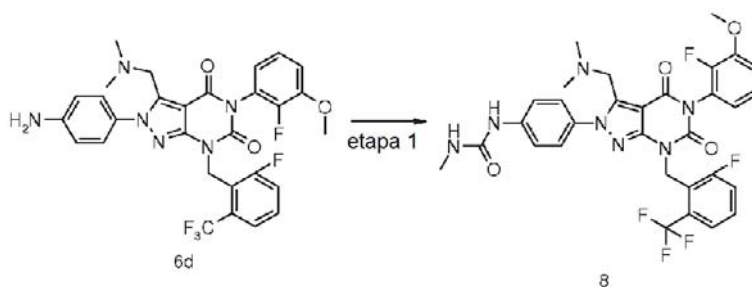
EM m/z (IEN): 673,8 [M+1]

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) □ 7,85 (d, 2H), 7,64-7,70 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 3H), 7,06 (t, 1H), 6,92 (t, 1H), 5,57-5,65 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 2,36 (s, 6H).

## Ejemplo 8

- 25 1-(4-(3-((Dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea





## Etapa 1

- 5 1-(4-(3-((Dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea

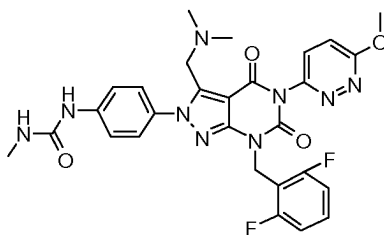
Se disolvió ácido acético (62 mg, 1,03 mmol) en 1 ml de tolueno y se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,58 mmol) y difenilfosforil azida (0,20 ml, 0,98 mmol). Después de hacer reaccionar durante 1,5 horas a 70 °C, la solución de reacción se añadió con 2-(4-aminofenil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 6d (30 mg, 0,050 mmol) y 1 ml de diclorometano y se hizo reaccionar adicionalmente durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se detuvo. La solución de reacción se añadió con 5 ml de bicarbonato sódico saturado y después se extrajo con diclorometano (25 ml x 1). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml x 1) y una solución saturada de cloruro sódico (10 ml x 1), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía de capa fina con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía de capa fina con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título, 1-(4-(3-((dimetilamino)metil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea, 8 (13 mg, sólido de color blanco), rendimiento 39,4 %.

EM m/z (IEN): 658,2 [M+1]

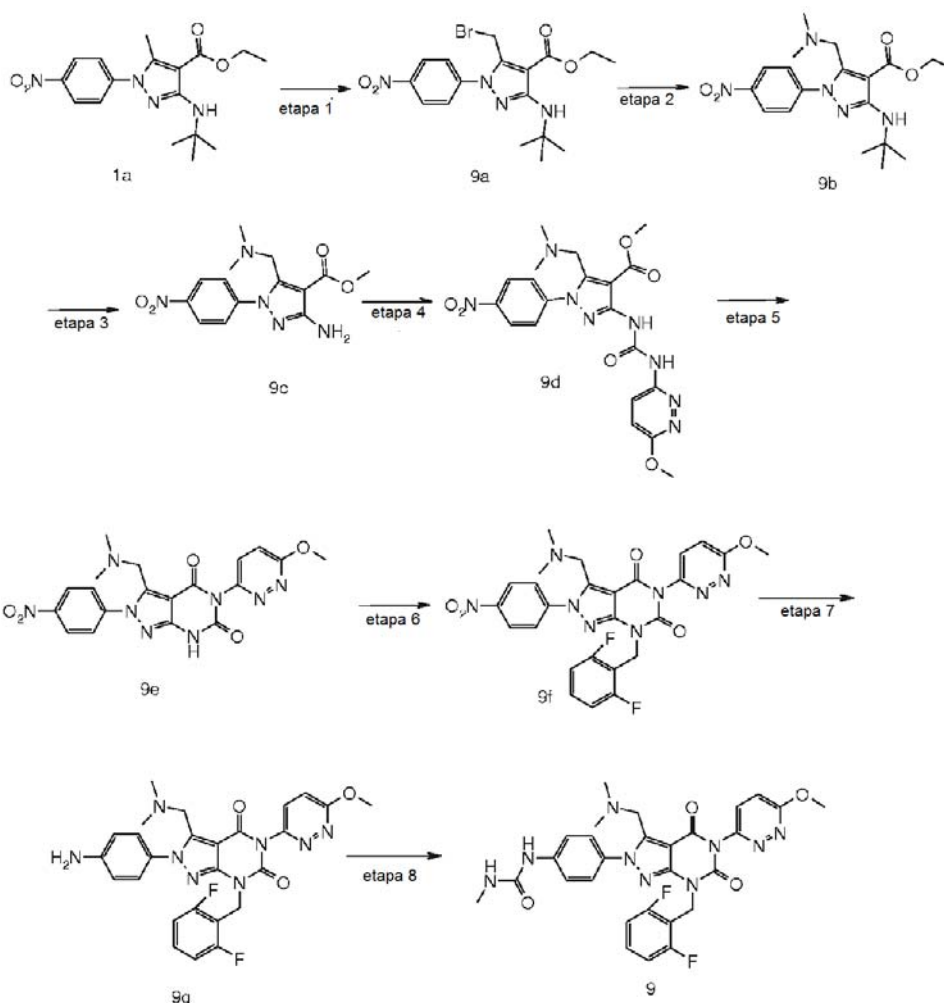
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) □ 7,76 (d, 2H), 7,51-7,53 (m, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,39-7,40 (m, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,74 (m, 1H), 5,56-5,64 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 2,88 (d, 3H), 2,38 (s, 6H).

## 25 Ejemplo 9

1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea



30



## Etapa 1

5 5-(Bromometil)-3-(*tert*-butilamino)-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió 3-(*tert*-butilamino)-5-metil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo, 1a (23 g, 66,40 mmol), azobisisobutironitrilo (2,18 g, 13,28 mmol), *N*-bromosuccinimida (14,18 g, 79,68 mmol) y 400 ml de clorobenceno a un recipiente de reacción de un solo puerto de 1 l. La solución de reacción se agitó uniformemente y se purgó tres veces con argón. Después de hacer reaccionar durante 64 horas a 85 °C, se detuvo la reacción. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Los residuos se añadieron con 300 ml de diclorometano y se lavaron sucesivamente con agua (100 ml x 2), una solución saturada de tiosulfato sódico (100 ml x 2) y una solución saturada de cloruro sódico (100 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto, 5-(bromometil)-3-(*tert*-butilamino)-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo, 9a (25 g, aceite de color pardo), que se usó directamente en la siguiente etapa. EM m/z (IEN): 427,1 [M+2]

## Etapa 2

20 3-(*tert*-Butilamino)-5-((dimetilamino)metil)-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El 5-(bromometil)-3-(*tert*-butilamino)-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo en bruto, 9a (25 g, 58,78 mmol), una solución de dimetilamina en THF (88 ml, 176,35 mmol) y 120 ml de THF se añadieron a un matraz de reacción de un solo puerto de 500 ml y se agitaron hasta disolución. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se detuvo la reacción. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Los residuos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de eluyentes C para obtener el compuesto del título, 3-(*tert*-butilamino)-5-((dimetilamino)metil)-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo, 9b (6 g, aceite de color pardo), rendimiento 26,2 %. EM m/z (IEN): 390,2 [M+1]



## Etapa 3

3-Amino-5-((dimetilamino)metil)-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se añadieron 3-(*terc*-butilamino)-5-((dimetilamino)metil)-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo, 9b (6 g, 15,41 mmol) y 80 ml de ácido trifluoroacético a un matraz de reacción de un solo puerto de 100 ml y se agitaron uniformemente. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y la reacción se detuvo. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Los residuos se añadieron con 50 ml de diclorometano y después se añadió gota a gota con una solución saturada de bicarbonato sódico para ajustar el pH >7. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Los residuos se añadieron con 100 ml de metanol y 20 ml de diclorometano y se agitaron hasta disolución. La solución resultante se añadió con carbonato potásico (6,37 g, 46,16 mmol) y se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de eluyentes B para obtener el compuesto del título, 3-amino-5-((dimetilamino)metil)-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo, 9c (3,30 g, sólido de color amarillo), rendimiento 67,1 %.

EM m/z (IEN): 320,2 [M+1]

## Etapa 4

5-((Dimetilamino)metil)-3-(3-(6-metoxipiridazin-3-il)ureido)-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo

Se añadieron 3-amino-5-((dimetilamino)metil)-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo, 9c (3,30 g, 10,33 mmol) y 100 ml de diclorometano a un matraz de reacción de un solo puerto de 250 ml y se agitaron uniformemente. La solución resultante se añadió con trietilamina (5,8 ml, 41,32 mmol) y trifosgeno (1,84 g, 6,20 mmol), y después se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución de reacción se añadió con 3-amino-6-metoxipiridazina (1,94 g, 15,50 mmol, preparada de una manera conocida desvelada en "Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 49(14), 4409-4424"), y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se detuvo la reacción. La solución de reacción se añadió con 200 ml de agua y se extrajo con diclorometano (100 ml x 3). La fase orgánica se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de eluyentes B para obtener el compuesto del título, 5-((dimetilamino)metil)-3-(3-(6-metoxipiridazin-3-il)ureido)-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo, 9d (2,80 g, sólido de color amarillo), rendimiento 57,6 %.

EM m/z (IEN): 470,9 [M+1]

## Etapa 5

3-((Dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona

Se añadieron 5-((dimetilamino)metil)-3-(3-(6-metoxipiridazin-3-il)ureido)-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo, 9d (2,80 g, 5,95 mmol) y 120 ml de metanol a un matraz de reacción de un solo puerto de 250 ml y se agitaron uniformemente. La solución resultante se añadió con metóxido sódico (1,61 g, 29,76 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 4 horas y después se detuvo la reacción. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Los residuos se añadieron con 100 ml de agua y después se añadieron gota a gota con ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH a 5-6. La solución se extrajo con diclorometano (100 ml x 3). La fase orgánica se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elusión B para obtener el compuesto del título, 3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 9e (1,80 g, sólido de color amarillo), rendimiento 69,0 %.

EM m/z (IEN): 438,9 [M+1]

## Etapa 6

7-(2,6-Difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona

Se añadieron 3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 9e (900 mg, 2,05 mmol) y 50 ml de *N,N*-dimetilformamida se añadieron a un matraz de reacción de una sola boca de 100 ml y se agitaron uniformemente. La solución resultante se añadió con cloruro de 2,6-difluorobencilo (367 mg, 2,26 mmol) y carbonato potásico (850 mg, 6,16 mmol). La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante 17 horas, después la reacción se detuvo. La solución de reacción se añadió con 250 ml de agua y se agitó durante 20 minutos. La mezcla se filtró y la torta de filtro se secó al vacío para obtener el compuesto del título, 7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 9f (1,10 g, sólido de color amarillo), rendimiento 94,9 %. EM m/z (IEN): 564,9 [M+1]

## Etapa 7

2-(4-Aminofenil)-7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona

5 Se añadieron 7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 9f (1 g, 1,77 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (200 mg) y 80 ml de metanol a un matraz de reacción de un solo puerto de 250 ml y se agitaron uniformemente. La solución resultante se purgó 6 veces con hidrógeno y después se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La reacción se detuvo. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título

10 2-(4-aminofenil)-7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 9g (785 mg, sólido de color amarillo), rendimiento 82,9 %.  
EM m/z (IEN): 534,9 [M+1]

#### Etapa 8

15 1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea

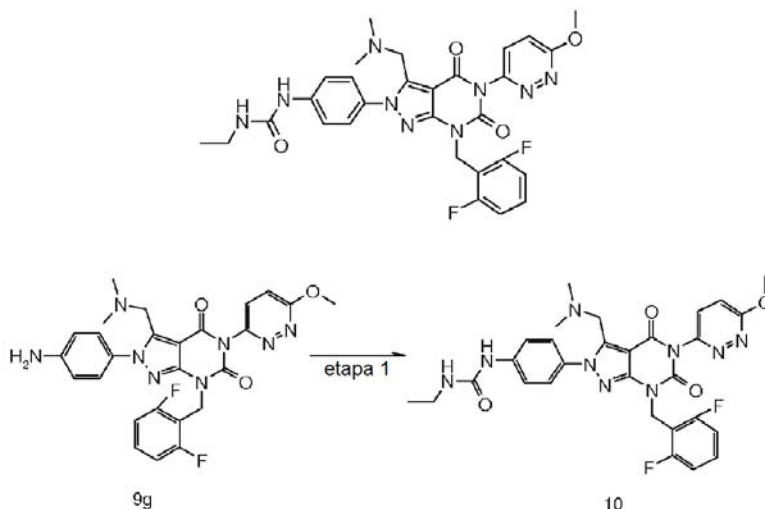
20 Se agitaron ácido acético (483 mg, 8,04 mmol) y 15 ml de tolueno hasta disolución en un autoclave de 600 ml. La solución resultante se añadió sucesivamente con *N,N*-diisopropiletilamina (2,1 ml, 12,07 mmol) y difenilfosforilazida (2,22 g, 8,07 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C y se agitó durante 1,5 horas. La solución de reacción se añadió con 10 ml de una solución de 2-(4-aminofenil)-7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 9g (480 mg, 0,80 mmol) en THF en un baño de hielo a 0 °C. Después de completarse la adición, la solución de reacción se calentó a 55 °C y se agitó durante 16 horas, después la reacción se detuvo. La solución de reacción se añadió con 20 ml de diclorometano y 20 ml de agua y se sometió a extracción. La fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml x 1), agua (50 ml x 1) y una solución saturada de cloruro sódico (50 ml x 1). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de eluyentes A para obtener el producto en bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de capa fina con el sistema de eluyentes A para obtener el producto en bruto (387 mg, sólido de color pardo), rendimiento en bruto: 81,3 %. Los dos lotes en bruto se combinaron para obtener un producto total de 823 mg, que se purificó por cromatografía de capa fina con el sistema de eluyentes F. El producto resultante se disolvió en metanol y se concentró a presión reducida hasta que se separó un sólido, que se sometió a cristalización para obtener el compuesto del título, 1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea, 9 (450 mg, sólido de color blanco), rendimiento total: 36,0 %.

EM m/z (IEN): 592,3 [M+1]

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) □ 8,17 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42-7,45 (m, 4H), 7,24-7,30 (m, 2H), 6,88 (t, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,33 (s, 6H).

#### Ejemplo 10

45 1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea



## Etapa 1

1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea

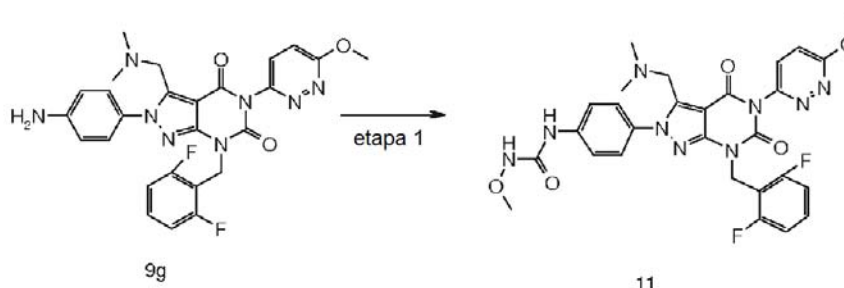
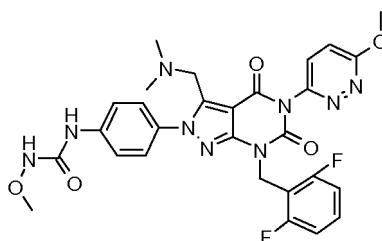
Se disolvió 2-(4-aminofenil)-7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona, 9g (22 mg, 0,041 mmol) en 2 ml de diclorometano y se añadió con isocianato de etilo (0,1 ml, 1,26 mmol). Después de hacer reaccionar durante 12 horas a 35 °C, se detuvo la reacción. La solución de reacción se añadió con 5 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano (30 ml x 1). La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 1), una solución saturada de cloruro sódico (10 ml x 1), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía de capa fina con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título, 1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea, 10 (10 mg, sólido de color blanco), rendimiento: 40,0 %.

EM m/z (IEN): 606,2 [M+1]

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) □ 8,07 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,38-7,43 (m, 4H), 7,25-7,28 (m, 2H), 6,858 (t, 2H), 5,87 (t, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,23 (t, 3H).

## Ejemplo 11

1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metoxiurea



## Etapa 1

1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metoxiurea

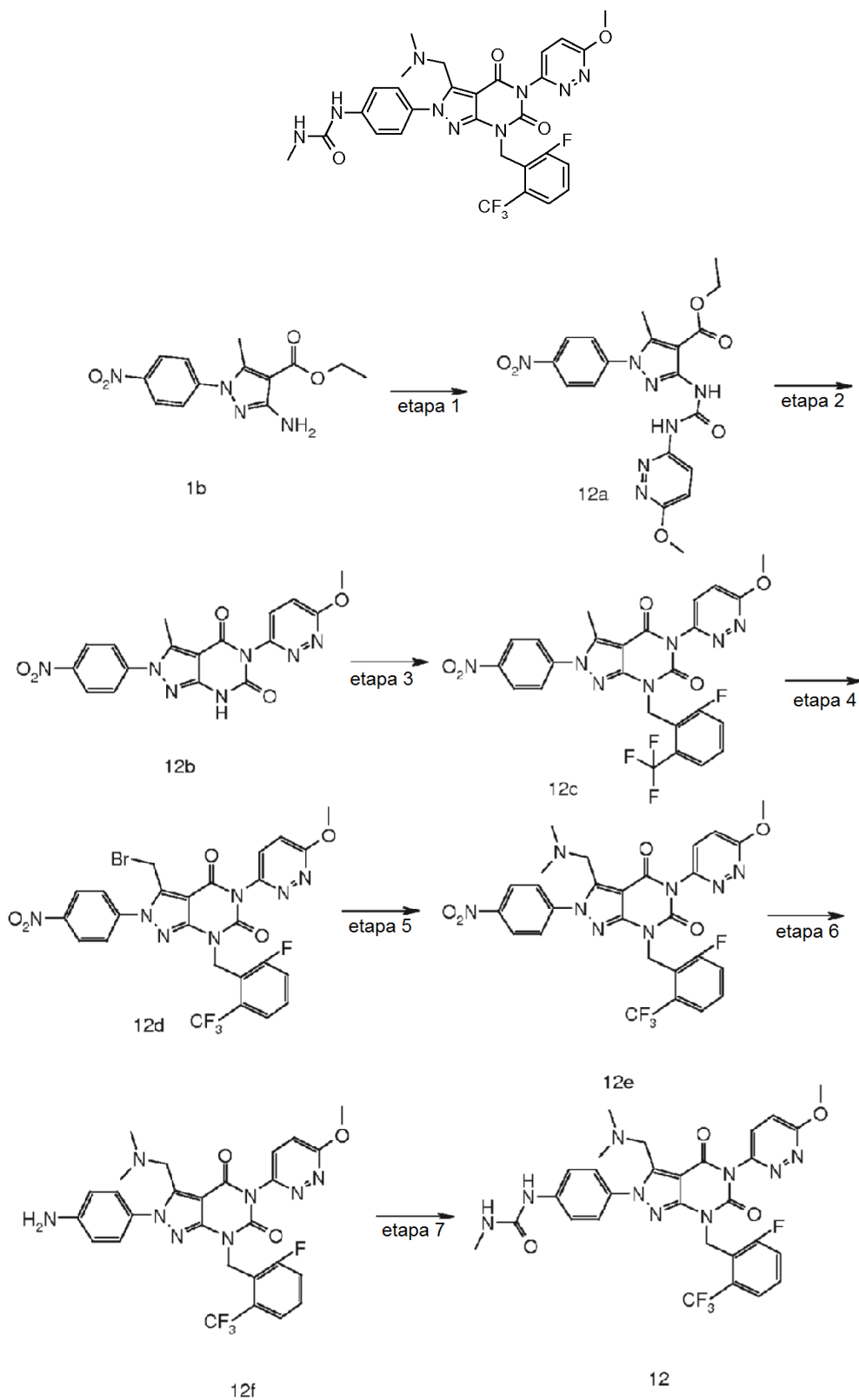
Se disolvió 2-(4-aminofenil)-7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona, 9g (100 mg, 0,18 mmol) en 5 ml de diclorometano y se añadió con *N,N*-diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,90 mmol) y trifosgeno (46 mg, 0,15 mmol). La mezcla se hizo reaccionar durante 45 minutos a temperatura ambiente y después se añadió con clorhidrato de metoxiamina (92 mg, 1,12 mmol). La mezcla se hizo reaccionar adicionalmente durante 12 horas a 40 °C y después la reacción se detuvo. La solución de reacción se añadió con 5 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y después se extrajo con diclorometano (25 ml x 1). La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 1) y una solución saturada de cloruro sódico (10 ml x 1), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía de capa fina con el sistema de elusión A para obtener 62 mg de producto en bruto, que se purificó adicionalmente dos veces por cromatografía de capa fina con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título, 1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metoxiurea, 11 (45 mg, sólido de color blanco), rendimiento: 24,7 %.

EM m/z (IEN): 608,3 [M+1]

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) □ 7,90 (d, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,92 (t, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 2,35 (s, 6H).

## Ejemplo 12

5 1-(4-(3-((dimetilamino)metil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea



## Etapa 1

3-(3-(6-Metoxipiridazin-3-il)ureido)-5-metil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

5 Se disolvió 3-amino-5-metil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo, 1b (10,80 g, 37,20 mmol) en 500 ml de diclorometano y después se añadió con trietilamina (20 ml, 144 mmol) y trifosgeno (5,20 g, 17,5 mmol) sucesivamente. Después de hacer reaccionar durante 1 hora a temperatura ambiente, la solución de reacción se añadió con 3-amino-6-metoxipiridazina (6,60 g, 52,3 mmol) y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, después se detuvo la reacción. Los productos resultantes se combinaron y se añadieron con 100 ml de agua. La solución se sometió a  
10 extracción. La fase orgánica se lavó con agua (100 ml x 1) y una solución saturada de cloruro sódico (100 ml x 1), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de eluyentes C para obtener el compuesto del título, 3-(3-(6-metoxipiridazin-3-il)ureido)-5-metil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo, 12a (8,72 g, sólido de color amarillo pálido), rendimiento: 53,0 %.

15 Etapa 2

5-(6-Metoxipiridazin-3-il)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo [3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona

20 Se disolvió 3-(3-(6-metoxipiridazin-3-il)ureido)-5-metil-1-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo 12a (8,72 g, 19,70 mmol) en 150 ml de metanol y se añadió con metóxido sódico (2,70 g, 50 mmol). La mezcla se calentó a 55 °C y se agitó durante 12 horas, después la reacción se detuvo. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Los residuos se añadieron gota a gota con una solución 1 M de ácido clorhídrico para ajustar el pH <7 y se filtró. La torta de filtro se lavó sucesivamente con agua (30 ml x 1), metanol (30 ml x 1) y éter (20 ml x 1), y se secó al vacío  
25 para obtener el compuesto del título en bruto, 5-(6-metoxipiridazin-3-il)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 12b (8,34 mg, sólido de color amarillo claro), que se usó directamente en la siguiente etapa. EM m/z (IEN): 396,0 [M+1]

30 Etapa 3

7-(2-Fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona

35 Se disolvió 2-(bromometil)-1-fluoro-3-(trifluorometil)bencil (adquirido de Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd., número de producto XW239870821) (308 mg, 1,20 mmol) en 20 ml de *N,N*-dimetil formamida y se añadió sucesivamente con la 5-(6-metoxipiridazin-3-il)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona en bruto, 12b (395 mg, 1 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol). Después de hacer reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente, la solución de reacción se detuvo. La solución de reacción se vertió en 100 ml de agua y se filtró. La torta de filtro se secó para obtener el compuesto del título, 7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 12c (465 mg, sólido de color  
40 amarillo), rendimiento: 81,4 %. EM m/z (IEN): 570,0 [M-1]

Etapa 4

45 3-(bromometil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona

Se añadieron 7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 12c (465 mg, 0,81 mmol), azobisisobutironitrilo (13 mg, 0,081 mmol), *N*-bromosuccinimida (174 mg, 0,97 mmol) y 20 ml de clorobenceno a un matraz de reacción de 100 ml. La mezcla se hizo reaccionar durante 17 horas a 80 °C en una atmósfera de argón, después la reacción se detuvo. La solución de  
50 reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto, 3-(bromometil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 12d (600 mg, aceite de color amarillo), que se usó directamente en la siguiente etapa.  
55 EM m/z (IEN): 650,1 [M+1]

Etapa 5

60 3-((Dimetilamino)metil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona

La 3-(bromometil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona en bruto, 12d (15 mg, 0,033 mmol) se disolvió en 20 ml de THF y se añadió con una  
65 solución 2 M de dimetilamina en THF (1 ml, 2,03 mmol). La mezcla se hizo reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente y después la reacción se detuvo. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Los residuos se purificaron por cromatografía de capa fina con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título, 3-

((dimetilamino)metil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 12e (85 mg, sólido de color amarillo), rendimiento: 17,0 %.  
EM m/z (IEN): 615,2 [M+1]

## 5 Etapa 6

2-(4-Aminofenil)-3-((dimetilamino)metil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona

- 10 Se disolvió 3-((dimetilamino)metil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(4-nitrofenil)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 12e (100 mg, 0,14 mmol) en 5 ml de ácido fórmico y se añadió con paladio al 10 % sobre carbono (48 mg). La mezcla se purgó tres veces con hidrógeno a presión normal y después se hizo reaccionar durante 3 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La reacción se detuvo y se filtró. El filtrado se vertió en 10 ml de agua y después se añadió gota a gota con una solución saturada de bicarbonato sódico para ajustar el pH > 7. La solución se extrajo con diclorometano (25 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía de capa fina con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título, 2-(4-aminofenil)-3-((dimetilamino)metil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 12f (50 mg, sólido de color blanco), rendimiento: 53,0 %.
- 15
- 20 EM m/z (IEN): 585,2 [M+1]

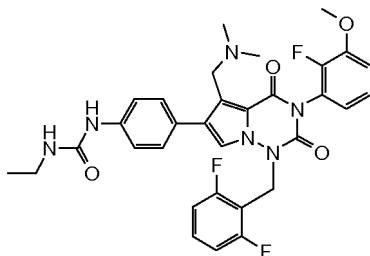
## Etapa 7

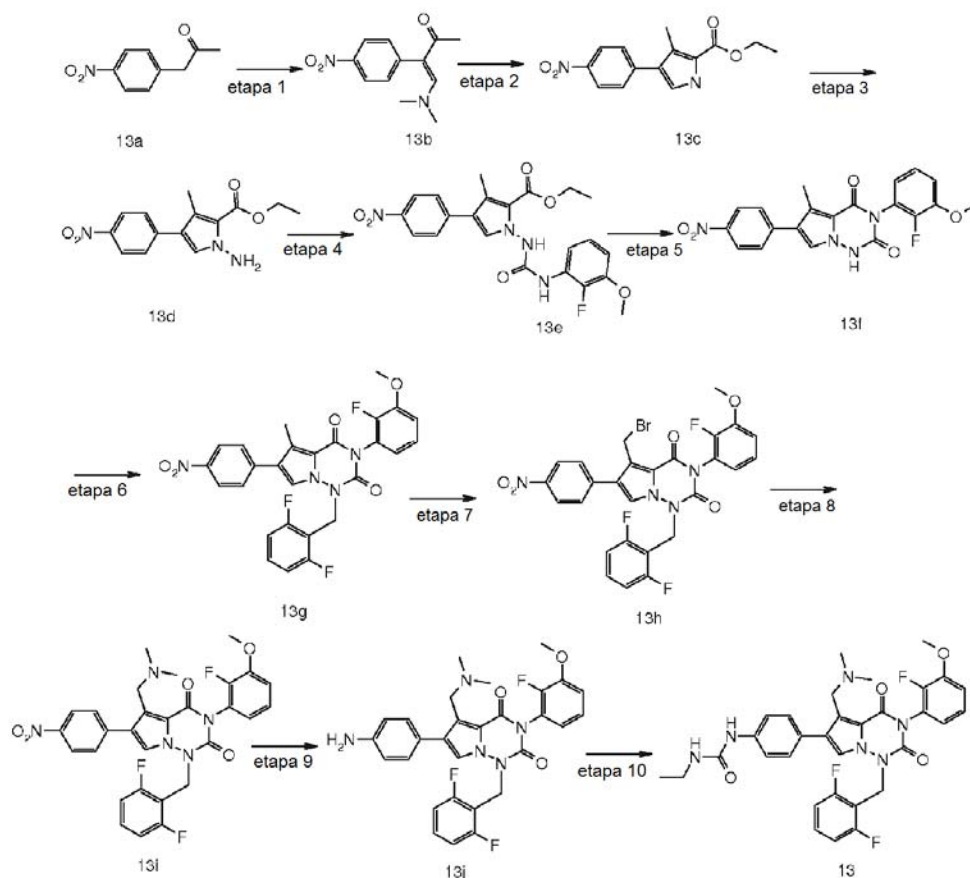
- 25 1-(4-(3-((dimetilamino)metil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea

- Se disolvieron ácido acético (51 mg, 0,85 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,28 mmol) en 2 ml de tolueno y se añadieron con difenilfosforil azida (236 mg, 0,86 mmol). Después de hacer reaccionar durante 1,5 horas a 75 °C, la solución de reacción se añadió con una solución 2 ml de 2-(4-aminofenil)-3-((dimetilamino)metil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona, 12f (15 mg, 0,033 mmol) en THF. La solución resultante se hizo reaccionar durante 12 horas a 50 °C y después la reacción se detuvo. La solución de reacción se añadió con 10 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y después se extrajo con diclorometano (20 ml x 1). La fase orgánica se recogió y se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 1) y cloruro sódico saturado (10 ml x 1). La fase orgánica se concentró a presión reducida. Los residuos se purificaron por cromatografía de capa fina con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título, 1-(4-(3-((dimetilamino)metil)-7-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea, 12 (20 mg, sólido de color blanco), rendimiento: 36,3 %.
- 30
- 35 EM m/z (IEN): 642,3 [M+1]  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) □ 8,19 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,43-7,46 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 3H), 7,27 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,93 (d, 3H), 2,21 (s, 6H).
- 40

## Ejemplo 13

- 45 1-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-3-etilurea





## Etapa 1

## 5 (E)-4-(dimetilamino)-3-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona

Se añadieron 1-(4-nitrofenil)propan-2-ona, 13a (3,8 g, 21,21 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal a un matraz de 50 ml. Después de hacer reaccionar durante 30 minutos a 100 °C, la reacción se detuvo y se añadió con 150 ml de diclorometano con agitación. El producto resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de eluyentes A para obtener el compuesto del título, (E)-4-(dimetilamino)-3-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona, 13b (3 g, sólido de color amarillo), rendimiento: 60,5 %. EM m/z (IEN): 235,0 [M+1]

## Etapa 2

15 3-Metil-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo

Se disolvieron (E)-4-(dimetilamino)-3-(4-nitrofenil) but-3-en-2-ona, 13b (1,50 g, 6,48 mmol) y clorhidrato de 2-aminoacetilacetato (1,40 g, 7,78 mmol) en 40 ml de ácido acético. La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas y a 100 °C durante 5 horas, después la reacción se detuvo. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Los residuos se añadieron con 120 ml de diclorometano y se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml x 1). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y los residuos se suspendieron con 15 ml de acetato de etilo y después se filtraron. La torta de filtro se secó para obtener el compuesto del título, 3-metil-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo, 13c (412 mg, sólido de color amarillo), rendimiento: 24,5 %. EM m/z (IEN): 273,1 [M-1]

## Etapa 3

30 1-Amino-3-metil-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo

Se disolvió 3-metil-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo, 13c (412 mg, 1,50 mmol) en 6 ml de *N,N*-dimetilformamida y después se añadió hidruro sódico (72 mg, 1,80 mmol) en un baño de hielo. La mezcla se hizo reaccionar durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se añadieron 20 ml de una solución de cloramina. La mezcla se hizo reaccionar adicionalmente durante 2 horas a temperatura ambiente y después la reacción se detuvo.

La solución de reacción se añadió con 50 ml de una solución saturada de tiosulfato sódico y se agitó durante 10 minutos para formar capas. La fase acuosa se extrajo con éter (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (100 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título, 1-amino-3-metil-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo, 13d (381 mg, sólido de color amarillo), rendimiento 87,7 %.

EM m/z (IEN): 290,2 [M+1]

#### Etapa 4

10 1-(3-(2-Fluoro-3-metoxifenil)ureido)-3-metil-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo

Se añadió 1-amino-3-metil-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo, 13d (381 mg, 1,30 mmol) a 30 ml de diclorometano y se agitó hasta disolución, después se añadió trietilamina (328 mg, 3,25 mmol) y trifosgeno (157 mg, 0,53 mmol). Después de hacer reaccionar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la solución de reacción se añadió con 2-fluoro-3-metoxianilina (202 mg, 1,43 mmol). La mezcla se hizo reaccionar adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se detuvo. La solución de reacción se filtró. La torta de filtro se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 2) y acetato de etilo (2 ml x 3) y después se secó para obtener el compuesto del título, 1-(3-(2-fluoro-3-metoxifenil)ureido)-3-metil-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo, 13e (296 mg, sólido de color amarillo), rendimiento 49,9 %.

EM m/z (IEN): 457,3 [M+1]

#### Etapa 5

25 3-(2-Fluoro-3-metoxifenil)-5-metil-6-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

Se disolvieron 1-(3-(2-fluoro-3-metoxifenil)ureido)-3-metil-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo, 13e (290 mg, 0,64 mmol) e hidróxido sódico (128 mg, 3,20 mmol) en 10 ml de diclorometano. Después de hacer reaccionar durante 2 horas a 80 °C, se detuvo la reacción. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió gota a gota una solución 1 M de ácido clorhídrico para ajustar el pH a 3-4. Un sólido se separó y se filtró. La torta de filtro se lavó sucesivamente con agua (20 ml x 3) y etanol (10 ml x 1) para obtener el compuesto del título, 3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-5-metil-6-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, 13f (192 mg, sólido de color gris), rendimiento 73,3 %.

EM m/z (IEN): 411,0 [M+1]

35 Etapa 6

1-(2,6-Difluorobencil)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-5-metil-6-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

Se añadieron 3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-5-metil-6-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, 13f (192 mg, 0,47 mmol), 2-(clorometil)-1,3-difluorobenceno (84 mg, 0,52 mmol) y carbonato potásico (162 mg, 1,75 mmol) a 10 ml de *N,N*-dimetilformamida. Después de hacer reaccionar durante 16 horas a 50 °C, se detuvo la reacción. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Los residuos se añadieron con 20 ml de agua, (20 ml x 1) y se extrajeron con diclorometano (20 ml x 1). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml x 3). Las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía de capa fina con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título, 1-(2,6-difluorobencil)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-5-metil-6-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, 13g (160 mg, sólido de color amarillo), rendimiento 63,7 %.

EM m/z (IEN): 537,0 [M+1]

50 Etapa 7

5-(Bromometil)-1-(2,6-difluorobencil)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-6-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

Se disolvieron 1-(2,6-difluorobencil)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-5-metil-6-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, 13g (120 mg, 0,22 mmol), azobisisobutironitrilo (8 mg, 0,044 mmol) y *N*-bromosuccinimida (47 mg, 0,26 mmol) en 5 ml de clorobenceno. La mezcla se hizo reaccionar durante 16 horas a 85 °C en una atmósfera de argón y la reacción se detuvo. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Los residuos se añadieron con 10 ml de agua y se extrajeron con diclorometano (10 ml x 1). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml x 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (20 ml x 1), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título, 5-(bromometil)-1-(2,6-difluorobencil)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-6-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, 13h (130 mg, sólido de color amarillo), rendimiento: 96,2 %.

EM m/z (IEN): 616,0 [M+1]

65 Etapa 8



1-(2,6-Difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-6-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

- 5 La 5-(bromometil)-1-(2,6-difluorobencil)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-6-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2,4(1*H*,3*H*)-diona en bruto, 13h (130 mg, 0,21 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (81 mg, 0,63 mmol) se disolvieron en 5 ml de THF y se añadieron 1,6 ml de una solución de dimetilamina en tetrahidrofurano. La mezcla se hizo reaccionar durante 1 hora a 0~5 °C y después la reacción se detuvo. La solución de reacción se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía de capa fina con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título, 1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-6-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, 13i (40 mg, sólido de color amarillo), rendimiento: 33,1 %.
- 10 EM m/z (IEN): 580,2 [M+1]

Etapa 9

- 15 6-(4-Aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

- 20 Se disolvieron 1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-6-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, 13i (40 mg, 0,069 mmol), cloruro de amonio (30 mg, 0,55 mmol) y hierro (16 mg, 0,28 mmol) en 5 ml de una mezcla de etanol y agua (v/v = 4: 1). La mezcla se hizo reaccionar durante 1 hora a 80 °C y después la reacción se detuvo. La solución de reacción se añadió con 20 ml de agua y después se extrajo con diclorometano (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (20 ml x 1), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía de capa fina con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título, 6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, 13j (20 mg, sólido de color amarillo), rendimiento: 52,6 %.
- 25 EM m/z (IEN): 550,2 [M+1]

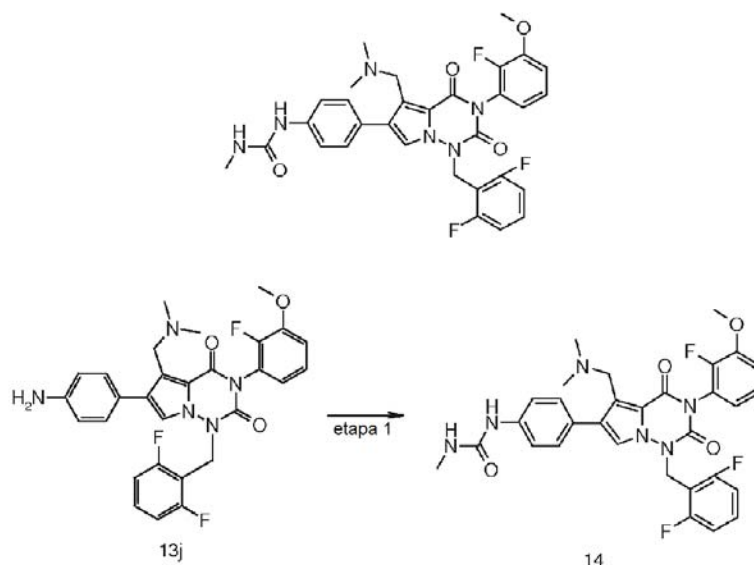
- 30 Etapa 10

1-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-3-etilurea

- 35 Se disolvieron 6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, 13j (20 mg, 0,036 mmol) e isocianato de etilo (13 mg, 0,18 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano en un tubo cerrado herméticamente de 30 ml. Después de hacer reaccionar durante 16 horas a 50 °C, se detuvo la reacción. La solución de reacción se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía de capa fina con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título, 1-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-3-etilurea, 13 (15 mg, sólido de color blanco), rendimiento: 68,1 %.
- 40 EM m/z (IEN): 621,3 [M+1]
- 45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,87-7,77 (m, 4H), 7,69 (s, 1H), 7,58-7,325 (m, 4H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,80-6,71 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,20-3,31 (m, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,12-1,03 (m, 3H)

Ejemplo 14

- 50 1-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-3-metilurea



## Etapa 1

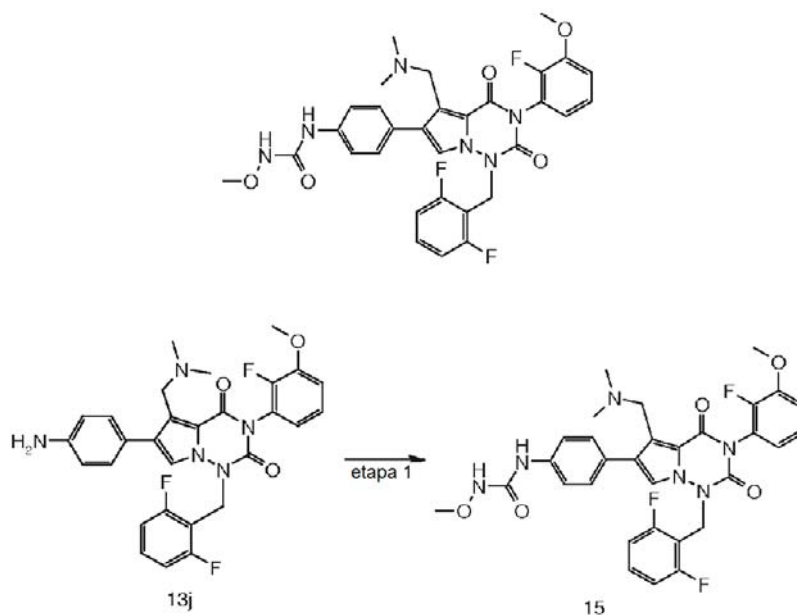
- 5 1-(4-(1-(2,6-Difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[2,1- $\eta$ ][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-3-metilurea

Se disolvieron ácido acético (70 mg, 1,12 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,32 ml, 1,80 mmol) en 1 ml de tolueno y después se añadió difenilfosforil azida (0,25 ml, 1,20 mmol). Después de hacer reaccionar durante 1,5 horas a 70 °C, la solución de reacción se añadió con 1 ml de una solución de 6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)pirrol[2,1- $\eta$ ][1,2,4]triazin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, 13j (30 mg, 0,054 mmol) en diclorometano. La solución de reacción se hizo reaccionar adicionalmente durante 12 horas a temperatura ambiente y después se añadieron 15 ml de agua y se extrajeron con diclorometano (30 ml x 1). La fase orgánica se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico saturado (10 ml x 1), agua (10 ml x 1) y una solución saturada de cloruro sódico (10 ml x 1), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía de capa fina con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título

1-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[2,1- $\eta$ ][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-3-metilurea, 14 (9 mg, sólido de color blanco), rendimiento: 27,3 %.  
 EM m/z (IEN): 606,9 [M+1]  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,86 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,24-7,35 (m, 3H), 7,68-7,14 (m, 6H), 6,21 (s, 1H), 5,60-5,74 (m, 2H), 4,54-4,59 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,55 (s, 6H).

## Ejemplo 15

- 25 1-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[2,1- $\eta$ ][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-3-metoxiurea



## Etapa 1

- 5 1-(4-(1-(2,6-Difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-3-metoxiurea

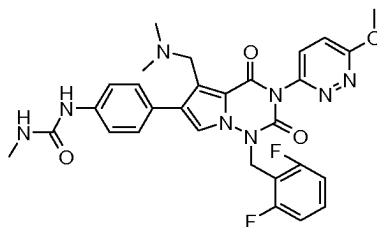
Se disolvió 6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(2-fluoro-3-metoxi fenil)pirrolo[ 2,1-f][1,2,4]triazin-2,4(1H,3H)-diona, 13j (55 mg, 0,10 mmol) en 4 ml de tetrahidrofurano y después se añadieron cloroformiato de 4-nitrofenilo (30 mg, 0,15 mmol) y piridina (32 mg, 0,40 mmol). Después de hacer reaccionar durante 3 horas a 30 °C, la solución de reacción se añadió después con clorhidrato de metoxilamina (25 mg, 0,30 mmol) y se hizo reaccionar durante 8 horas cerrado herméticamente. La reacción se detuvo y la solución de reacción se concentró a presión reducida. Los residuos se purificaron tres veces por cromatografía de capa fina con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título, 1-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-3-metoxiurea, 15 (5 mg, sólido de color amarillo), rendimiento: 8,1 %.

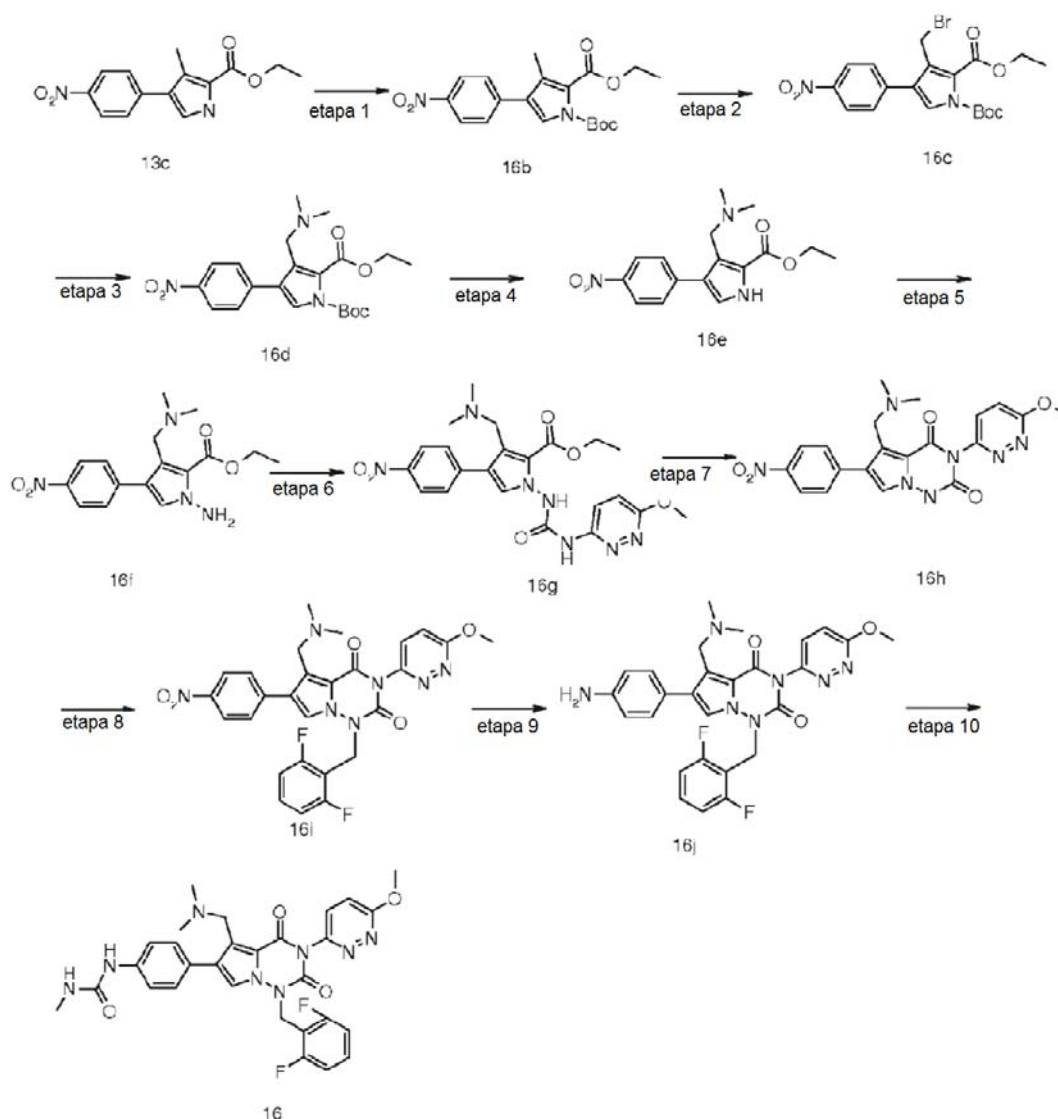
EM m/z (IEN): 623,4 [M+1]

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 7,90-7,87 (m, 2H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,55-7,25 (m, 4H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,71-6,65 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,15 (s, 6H)

## Ejemplo 16

- 25 1-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-3-metilurea





## Etapa 1

- 5 3-Metil-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-1-*terc*-butilcarboxilato-2-carboxilato de etilo  
 Se disolvió 3-metil-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo, 13c (4,30 g, 15,70 mmol) en 200 ml de diclorometano y se añadieron trietilamina (21,7 ml, 157 mmol), 4-dimetilaminopiridina (192 mg, 1,57 mmol) y di-*terc*-butil dicarbonilo (5,14 g, 23,50 mmol), sucesivamente. Después de hacer reaccionar durante 12 horas a temperatura ambiente, se detuvo la reacción. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Los residuos se añadieron con 100 ml  
 10 de agua y después se extrajeron con diclorometano (50 ml x 4). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (150 ml x 1), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de eluyentes B para obtener el compuesto del título, 3-metil-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-1-*terc*-butilcarboxilato-2-carboxilato de etilo, 16b (4 g, sólido de color amarillo), rendimiento: 68,1 %.  
 15 EM m/z (IEN): 273,1 [M-100]

## Etapa 2

- 3-Bromometil-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-1-*terc*-butilcarboxilato-2-carboxilato de etilo  
 20 Se disolvieron sucesivamente 3-metil-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-1-*terc*-butilcarboxilato-2-carboxilato de etilo, 16b (4 g, 10,70 mmol), azobisisobutironitrilo (351 mg, 2,14 mmol) y *N*-bromosuccinimida (2,28 g, 12,80 mmol) en 40 ml de clorobenceno. La solución de reacción se hizo reaccionar durante 16 horas a 80 °C en una atmósfera de argón. La reacción se detuvo y se enfrió a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se secó al vacío para obtener el compuesto del título, 3-bromometil-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-1-*terc*-butilcarboxilato-2-carboxilato de etilo, 16c (5,2 g, sólido de color amarillo), que se usó directamente en la siguiente etapa.  
 25 EM m/z (IEN): 453,0 [M-100]

## Etapa 3

3-(Dimetilamino)metil-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-1-*terc*-butilcarboxilato-2-carboxilato de etilo

5 Se disolvió 3-bromometil-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-1-*terc*-butilcarboxilato-2-carboxilato de etilo, 16c (4,80 g, 10,70 mmol) en 50 ml de tetrahidrofurano y se añadió una solución de dimetilamina en tetrahidrofurano (26 ml, 53,50 mmol). Después de hacer reaccionar durante 3 horas a temperatura ambiente, se detuvo la reacción. La solución de reacción se concentró a presión reducida y los residuos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de eluyentes A para obtener el compuesto del título, 3-(dimetilamino)metil-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-1-*terc*-butilcarboxilato-2-carboxilato de etilo, 16d (3 g, sólido de color amarillo), rendimiento: 67,4 %.

10 EM m/z (IEN): 317,0 [M-100]

## Etapa 4

3-((Dimetilamino)metil)-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo

15 Se disolvió 3-(dimetilamino)metil-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-1-*terc*-butilcarboxilato-2-carboxilato de etilo, 16d (3 g, 7,18 mmol) en 30 ml de una solución de ácido clorhídrico 2 M en metanol. Después de hacer reaccionar durante 3 horas a temperatura ambiente, la reacción se detuvo y la solución de reacción se concentró a presión reducida. Los residuos se añadieron con 30 ml de una solución saturada de carbonato sódico y se extrajo con diclorometano (30 ml x 4). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (60 ml x 1), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título, 3-((dimetilamino)metil)-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo 16e (2 g, sólido de color

20 amarillo), rendimiento: 90,9 %.

25 EM m/z (IEN): 318,1 [M+1]

## Etapa 5

1-Amino-3-((dimetilamino)metil)-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo

30 Se disolvió 3-((dimetilamino)metil)-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo, 16e (1,8 g, 5,68 mmol) en 20 ml de *N,N*-dimetilformamida y se añadió hidróxido sódico al 60 % (307 mg, 7,66 mmol). Después de hacer reaccionar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió con 50 ml de cloramina y se hizo reaccionar adicionalmente durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se detuvo y la solución de reacción

35 se añadió con 200 ml de agua y se extrajo con éter (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (100 ml x 1), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título, 1-amino-3-((dimetilamino)metil)-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo, 16f (620 mg, sólido de color amarillo), rendimiento: 32,9 %.

40 EM m/z (IEN): 333,2 [M+1]

## Etapa 6

3-((Dimetilamino)metil)-1-(3-(6-metoxipiridazin-3-il)ureido)-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo

45 Se disolvió 1-amino-3-((dimetilamino)metil)-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo, 16f (420 mg, 1,26 mmol) en 15 ml de diclorometano y después se añadieron sucesivamente trietilamina (382 mg, 3,78 mmol), trifosgeno (131 mg, 0,44 mmol) y 3-amino-6-metoxipiridazina (236 mg, 1,89 mmol). Después de hacer reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se detuvo y la solución de reacción se concentró a presión reducida. Los residuos se purificaron por cromatografía de capa fina con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título, 3-((dimetilamino)metil)-1-(3-(6-metoxipiridazin-3-il)ureido)-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo, 16g (298 mg, sólido de color amarillo), rendimiento: 30,2 %.

50

## Etapa 7

5-((Dimetilamino)metil)-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-6-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2, 4]triazin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

55 Se disolvió 3-((dimetilamino)metil)-1-(3-(6-metoxipiridazin-3-il)ureido)-4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo, 16g (260 mg, 0,54 mmol) en 10 ml de metanol y después se añadió metóxido sódico (151 mg, 2,69 mmol). Después de hacer reaccionar durante 3 horas a 50 °C, la reacción se detuvo y la solución de reacción se concentró a presión reducida. Los residuos se purificaron por cromatografía de capa fina con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título, 5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-6-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2, 4]triazin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, 16h (76 mg, sólido de color amarillo), rendimiento: 32,3 %.

60 EM m/z (IEN): 438,3 [M+1]

## Etapa 8

1-(2,6-Difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-6-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

5 Se disolvieron 5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-6-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, 16h (78 mg, 0,18 mmol), 2-clorometil-1,3-difluorofenilo (35 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (37 mg, 0,26 mmol) en 5 ml de *N,N*-dimetilformamida. Después de hacer reaccionar durante 16 horas a 50 °C, la reacción se detuvo y la solución de reacción se concentró a presión reducida. Los residuos se purificaron por cromatografía de capa fina con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título, 1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-6-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, 16i (72 mg, sólido de color amarillo), rendimiento: 72,0 %. EM m/z (IEN): 564,1 [M+1]

#### Etapa 9

15 6-(4-Aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxipiridazin-3-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

20 Se disolvieron 1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-6-(4-nitrofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, 16i (72 mg, 0,13 mmol), hierro (29 mg, 0,51 mmol) y cloruro de amonio (55 mg, 1,02 mmol) en 20 ml de una mezcla de etanol y agua (v/v = 4: 1). Después de hacer reaccionar durante 1 hora a 80 °C, se detuvo la reacción. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron 20 ml de agua y se extrajo con diclorometano (10 ml x 4). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro sódico saturado (10 ml x 1), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. Los residuos se purificaron por cromatografía de capa fina con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título, 6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxipiridazin-3-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, 16j (25 mg, sólido de color caqui), rendimiento: 42,8 %. EM m/z (IEN): 534,3 [M+1]

#### Etapa 10

30 1-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-3-metilurea

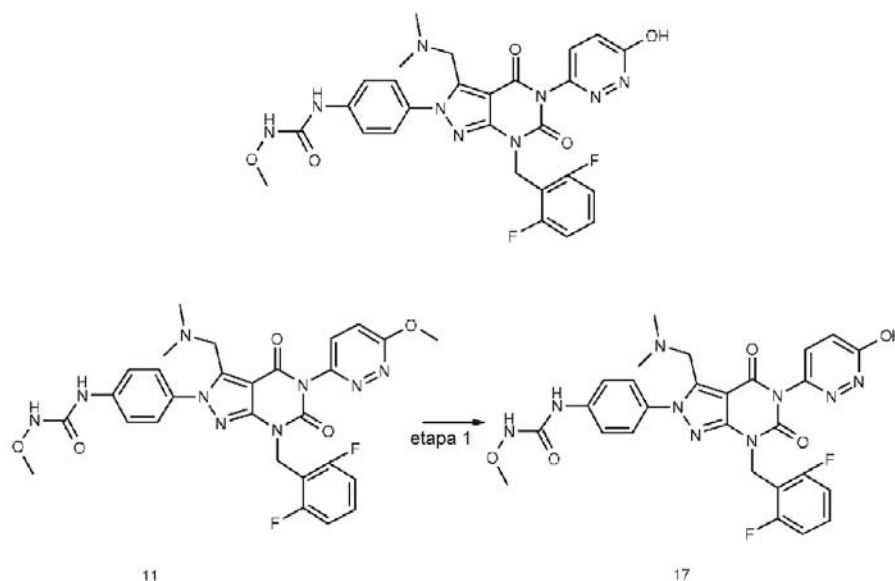
35 Se añadió ácido acético (51 kg, 0,84 mmol) a un tubo cerrado herméticamente de 25 ml y se añadieron 2 ml de tolueno, *N,N*-diisopropiletilamina (163 mg, 1,26 mmol) y difenilfosforil azida (231 mg, 0,84 mmol), sucesivamente. La mezcla se hizo reaccionar durante 1 hora en un tubo cerrado herméticamente. Después de enfriar a 0 °C, la solución de reacción se añadió con 2 ml de una solución de 6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxipiridazin-3-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, 16j (45 mg, 0,084 mmol) en diclorometano y se hizo reaccionar adicionalmente durante 16 horas a 40 °C en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se detuvo y la solución de reacción se concentró a presión reducida. Los residuos se purificaron por cromatografía de capa fina con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título, 1-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-3-metilurea, 16 (18 mg, sólido de color blanco), rendimiento: 36,0 %.

EM m/z (IEN): 591,3 [M+1]

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □□7,92-7,87 (m, 2H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,25-7,13 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,79-6,71 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,16 (s, 6H)

#### Ejemplo 17

50 1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-hidroxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-2-il)fenil)-3-metoxiurea



## Etapa 1

- 5 1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-hidroxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metoksiurea

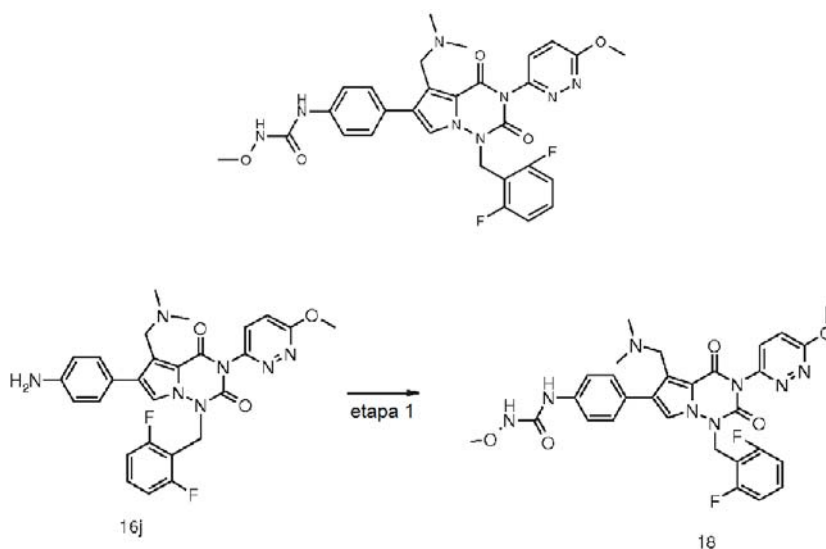
Se disolvió 1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metoksiurea, 11 (122 mg, 0,20 mmol) en 6 ml de tetrahidrofurano y se agitó hasta que se disolvió por completo. La solución se añadió con ácido bromhídrico al 40 % (103 mg, 0,51 mmol) y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se detuvo y la solución de reacción se añadió con 5 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y se agitó adicionalmente durante 5 minutos. La mezcla resultante se extrajo. Las fases orgánicas se combinaron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título, 1-(4-(7-(2,6-difluorobencil)-3-((dimetilamino)metil)-5-(6-hidroxipiridazin-3-il)-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metoksiurea, 17 (16 mg, sólido de color blanco), rendimiento: 13,5 %.

EM m/z (IEN): 594,3 [M+1]

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □□13,36-13,18 (m, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,21-9,14 (m, 1H), 7,83-7,76 (m, 2H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,46-7,36 (m, 1H), 7,09 (s, 3H), 5,32-5,21 (m, 2H), 3,71-3,62 (m, 5H), 2,17 (s, 6H)

## Ejemplo 18

1-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirrololo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-3-metoksiurea



## Etapa 1

- 5 1-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-3-metoxiurea

Se disolvieron 6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxipiridazin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, 16j (170 mg, 0,319 mmol), 4-nitrofenilmetoxiamino formiato de metilo (81 mg, 0,382 mmol), preparado por un método conocido desvelado en el documento "WO 2011090935") y *N,N*-diisopropiletilamina (109  $\mu$ l, 0,638 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano. Después de hacer reaccionar durante 4 horas a temperatura ambiente, la reacción se detuvo y la solución de reacción se concentró a presión reducida. Los residuos se purificaron por cromatografía de capa fina con el sistema de elusión A para obtener el compuesto del título, 1-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-3-metoxiurea, 18 (15 mg, sólido de color amarillo), rendimiento: 7,8 %.

15 EM m/z (IEN): 607,2 [M+1]

## Ejemplo de ensayo

## 20 Evaluación biológica

Ejemplo de ensayo 1. Ensayo de actividad de GnRHr humano (receptor de GnRH) de los presentes compuestos

25 La actividad *in vitro* de la proteína GnRHr se prueba mediante los siguientes métodos.

Este ensayo se usa para determinar el efecto de inhibición del presente compuesto sobre la actividad de la proteína GnRHr humana expresada por líneas celulares GnRHr/CHO humanas transfectadas de manera estable.

## 30 1. Materiales y equipos experimentales

- 1) Kits de ensayo de calcio Fluo-4 NW (F36206, invitrogen)
- 2) DMEM/F12 (SH30023.01B, thermo)
- 3) G418 (11811-031, invitrogen)
- 4) Lector de microplacas FlexStation3

## 35 2. Protocolo experimental

El vector de expresión de mamífero que contiene el gen GnRHr humano se transfirió a las células CHO añadiendo el reactivo Lipofectamine®LTX que contiene Plus™; se añadieron antibióticos al día siguiente para la detección, para seleccionar las líneas celulares monoclonales.

40

Las líneas celulares humanas GnRHr/CHO transfectadas de manera estable se inocularon en placas de 96 pocillos con una densidad de inoculación de 25.000/pocillo. El medio de cultivo se retiró al día siguiente y se añadió a la placa tampón de carga que contenía colorante Fluo-4 (100  $\mu$ l/pocillo) y se incubó durante 30 minutos a 37 °C. La placa se movió a temperatura ambiente y se equilibró durante 10 minutos. Cada compuesto se diluyó con DMSO a siete gradientes de concentración de 100  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 1  $\mu$ M, 0,1  $\mu$ M, 0,01  $\mu$ M, 0,001  $\mu$ M, 0,0001  $\mu$ M. Después, se añadió 1

45



5  $\mu$ l de cada gradiente a cada pocillo y se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después de la adición automática de 50  $\mu$ l de solución estimulante del polipéptido GnRH, el valor fue detectado a 494/516 nM por lector de microplacas (flexstation 3) inmediatamente. Los valores de  $CI_{50}$  de los compuestos se calcularon con el programa informático de diferentes señales de fluorescencia a varias concentraciones correspondientes.

La actividad de inhibición de los presentes compuestos sobre GnRHr humano se determinó mediante el ensayo anterior, y los valores de  $CI_{50}$  se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1  $CI_{50}$  del efecto de inhibición del presente compuesto sobre la actividad de GnRHr humano

Ejemplo n.º	$CI_{50}$ (nM)
2	1,46
3	0,90
5	0,66
6	0,96
7	0,49
8	0,60
9	0,42
10	0,66
11	4,95
12	2,24
13	0,92
14	0,11
15	0,43
16	2,32

10 Conclusión: Los presentes compuestos tienen una actividad inhibidora de GnRHr humano significativa.

Ejemplo de ensayo 2. Ensayo de actividad inhibidora de GnRHr de mono de los presentes compuestos  
Este ensayo se usa para determinar el efecto de inhibición de los presentes compuestos sobre la actividad de la  
15 proteína GnRHr de mono expresada por líneas celulares GnRHr/CHO de mono transfectadas de manera estable.

#### 1. Materiales y equipos experimentales

- 1) Kits de ensayo de calcio Fluo-4 NW (F36206, invitrogen)
- 2) DMEM/F12 (SH30023.01B, thermo)
- 3) G418 (11811-031, invitrogen)
- 4) Lector de microplacas FlexStation3

#### 2. Protocolo experimental

25 El vector de expresión de mamífero que contiene el gen GnRHr de mono se transfirió a células CHO añadiendo el reactivo Lipofectamine®LTX que contiene Plus™; se añadieron antibióticos al día siguiente para la detección para seleccionar las líneas celulares monoclonales.

30 Las líneas celulares GnRHr/CHO de mono transfectadas de manera estable se inocularon en placas de 96 pocillos con una densidad de inoculación de 25.000/pocillo. El medio de cultivo se retiró al día siguiente y se añadió a la placa tampón de carga que contenía colorante Fluo-4 (100  $\mu$ l/pocillo) y se incubó durante 30 minutos a 37 °C. La placa se movió a temperatura ambiente y se equilibró durante 10 minutos. Cada compuesto se diluyó con DMSO a siete gradientes de concentración de 100  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 1  $\mu$ M, 0,1  $\mu$ M, 0,01  $\mu$ M, 0,001  $\mu$ M, 0,0001  $\mu$ M. Después, se añadió 1  
35  $\mu$ l de cada gradiente a cada pocillo y se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después de la adición automática de 50  $\mu$ l de solución estimulante del polipéptido GnRH, el valor fue detectado a 494/516 nM por lector de microplacas (flexstation 3) inmediatamente. Los valores de  $CI_{50}$  de los compuestos se calcularon con el programa informático de diferentes señales de fluorescencia a varias concentraciones correspondientes.

40 La actividad de inhibición de los presentes compuestos sobre GnRHr de mono se determinó mediante el ensayo anterior, y los valores de  $CI_{50}$  se muestran en la Tabla 1.

Tabla 2  $CI_{50}$  del efecto de inhibición de los presentes compuestos sobre la actividad de GnRHr humano

Ejemplo n.º	$CI_{50}$ (nM)
9	23,22
11	78,57

45 Conclusión: Los presentes compuestos tienen actividad inhibidora de GnRHr de mono significativa.

Ejemplo de ensayo 3. Ensayo de actividad inhibitora de GnRHr de conejo de los presentes compuestos

Este ensayo se usa para determinar el efecto de inhibición del presente compuesto sobre la actividad de la proteína GnRHr de conejo expresada por líneas celulares GnRHr/CHO de conejo transfectadas de manera estable.

5

#### 1. Materiales y equipos experimentales

- 1) Kits de ensayo de calcio Fluo-4 NW (F36206, invitrogen)
- 2) DMEM/F12 (SH30023.01B, thermo)
- 3) G418 (11811-031, invitrogen)
- 4) Lector de microplacas FlexStation3

10

#### 2. Protocolo experimental

15 El vector de expresión de mamífero que contiene el gen GnRHr de conejo se transfirió a células CHO mediante la adición de reactivo Lipofectamine®LTX que contiene Plus™; se añadieron antibióticos al día siguiente para la detección para seleccionar las líneas celulares monoclonales.

20

Las líneas celulares GnRHr/CHO de conejo se transfectadas de manera estable se inocularon en placas de 96 pocillos con una densidad de inoculación de 25.000/pocillo. El medio de cultivo se retiró al día siguiente y se añadió a la placa tampón de carga que contenía colorante Fluo-4 (100 µl/pocillo) y se incubó durante 30 minutos a 37 °C. La placa se movió a temperatura ambiente y se equilibró durante 10 minutos. Cada compuesto se diluyó con DMSO a siete gradientes de concentración de 100 µM, 10 µM, 1 µM, 0,1 µM, 0,01 µM, 0,001 µM, 0,0001 µM. Después, se añadió 1 µl de cada gradiente a cada pocillo y se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después de la adición automática de 50 µl de solución estimulante del polipéptido GnRH, el valor fue detectado a 494/516 nm por lector de microplacas (flexstation 3) inmediatamente. Los valores de  $CI_{50}$  de los compuestos se calcularon con el programa informático de diferentes señales de fluorescencia a varias concentraciones correspondientes.

25

30 La actividad de inhibición de los presentes compuestos sobre GnRHr de conejo se determinó mediante el ensayo anterior, y los valores de  $CI_{50}$  se muestran en la Tabla 1.

Tabla 3  $CI_{50}$  del efecto de inhibición del presente compuesto sobre la actividad de GnRHr de conejo

Ejemplo n.º	$CI_{50}$ (nM)
8	0,27
9	0,24
11	0,57

35

Conclusión: Los presentes compuestos tienen actividad inhibitora de GnRHr de conejo significativa.

#### Evaluación de la farmacocinética

Ejemplo de ensayo 4. Ensayo de farmacocinética de rata de los compuestos del Ejemplo 2, el Ejemplo 3, el Ejemplo 5, el Ejemplo 9, el Ejemplo 10, el Ejemplo 11 y el Ejemplo 13 de la presente invención

40

#### 1. Sumario

Se utilizaron ratas Sprague-Dawley (SD) como animales de ensayo. Las concentraciones plasmáticas en diversos momentos se determinaron por LC/MS/MS después de la administración por vía intragástrica de los compuestos del Ejemplo 2, el Ejemplo 3, el Ejemplo 5, el Ejemplo 9, el Ejemplo 10, el Ejemplo 11 y el Ejemplo 13 y la administración intravenosa del compuesto del Ejemplo 11 a las ratas. Se estudió el comportamiento farmacocinético de los presentes compuestos en ratas y se evaluaron las características farmacocinéticas.

45

#### 2. Protocolo de ensayo

50

##### 2.1 Muestras

Compuestos del Ejemplo 2, el Ejemplo 3, el Ejemplo 5, el Ejemplo 9, el Ejemplo 10, el Ejemplo 11 y el Ejemplo 13

55

##### 2.2 Animales de ensayo

32 ratas SD sanas adultas (la mitad hembras y la mitad machos) fueron designadas de manera uniforme en 8 grupos (4 para cada grupo). Los animales fueron comprados en Shanghai Super B&K Laboratory Animal Corp. Ltd (certificado de producción animal de laboratorio N.º SCXK (HU)2008-0016).

60

##### 2.3 Formulación de fármacos

Se pesó la cantidad apropiada de muestra y se añadió CMC-Na al 0,5 % para formar una suspensión de 1 mg/ml después del tratamiento con ultrasonidos;

5 Se pesaron las cantidades apropiadas de fármacos y se disolvieron con 0,5 ml de DMSO y 0,5 ml de Tween 80; se añadió solución salina al volumen final.

#### 2.4 Administración

10 32 ratas SD (la mitad hembras y la mitad machos) se designaron de manera uniforme en 8 grupos (4 para cada grupo) y se administraron mediante sonda oral o inyección intravenosa (iv) (sonda oral a una dosis de 10 mg/kg o 30 mg/kg, e iv a una dosis de 5,0 mg/kg) respectivamente a un volumen de 10 ml/kg después de ayunar durante la noche,

#### 3. Operación

15 Se tomaron muestras de 0,1 ml de sangre antes y 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 11, 24 horas después de la administración, se recogieron en un tubo de ensayo heparinizado y centrifugado a 3500 rpm durante 10 minutos para separar el plasma, que se almacenó a -20 °C. Se permitió a los animales acceder al alimento 2 horas después de la administración.

20 El contenido del compuesto de ensayo en el plasma de ratas después de la administración del compuesto por sonda oral se determinó por LC/MS/MS.

#### 4. Resultados de los parámetros farmacocinéticos

25 Los parámetros farmacocinéticos de los presentes compuestos se muestran en la siguiente Tabla 4:

Ejemplo n.º	Ensayo farmacocinético en ratas (10 mg/kg)							
	Biodisponibilidad oral	Concentración en plasma	Área bajo la curva	Semivida	Tiempo de residencia	Tasa de eliminación	Volumen aparente de distribución	
	F (%)	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	ABC (ng/ml <sup>2</sup> h)	T <sub>1/2</sub> (h)	MRT (sigla de mean residence time, tiempo medio de permanencia) (h)	CL/F (ml/min/kg)	Vz/F (ml/kg)	
2	-	746±493	1546±650	1,24±0,54	2,02±0,67	121±44	14406±10470	
3	-	237±158	1072±472	6,17±0,79	6,42±1,39	181±79	96163±42245	
5	-	690±660	1290±1028	2,32±0,65	2,47±0,75	247±198	46774±39154	
9	-	146±59	628±369	2,91 ± 1,64	4,67±2,22	332±159	72021 ± 24995	
10	-	598±431	1237±593	2,29±0,84	2,96±0,17	168±95	30330± 14422	
11	76,6	2438 ± 873 (10 mg/kg oral)	4092±1439	0,84±0,18	1,56±0,34	44,2±13,4	3287±1512	
		i.v. (5 mg/kg)	2673± 1243	1,59±0,50	2,25±0,06	35,4± 12,5	4929±2390	
13	-	103±64	389±298	3,31 ± 0,57	4,48±0,70	915±1046	231402±233610	

Conclusión: los presentes compuestos se absorben bien por vía oral en ratas y tienen una absorción farmacocinética evidente. El ejemplo 11 tiene una biodisponibilidad oral particularmente preferible.

Ejemplo de ensayo 5. Ensayo de farmacocinética en conejos del ejemplo 11 de la presente invención

5

## 1. Sumario

Los conejos se usaron como animales de ensayo. Las concentraciones plasmáticas en diversos momentos se determinaron por LC/MS/MS después de la administración intragástrica del compuesto del Ejemplo 11 y la administración intravenosa del compuesto del Ejemplo 11 a conejos. Se estudió el comportamiento farmacocinético del presente compuesto en conejos y se evaluaron las características farmacocinéticas.

10

## 2. Protocolo de ensayo

15

### 2.1 Muestra

Compuesto del Ejemplo 11

20

### 2.2 Animales de ensayo

6 conejos sanos de Nueva Zelanda (hembras) fueron designados de manera uniforme en 2 grupos. Los animales fueron comprados de Jie Sijie Corp. Ltd.

25

### 2.3 Formulación de fármacos

Se pesó la cantidad apropiada de muestra y se añadió CMC-Na al 0,5 % para formar una suspensión de 3 mg/ml después del tratamiento con ultrasonidos; Se pesaron las cantidades apropiadas de fármacos y se disolvieron con 1 ml de DMSO y 1 ml de Tween 80; se añadió solución salina al volumen final.

30

### 2.4 Administración

35

6 conejos sanos de Nueva Zelanda (hembras) fueron designados de manera uniforme en 2 grupos, y administrados por sonda oral o inyección intravenosa (iv) (sonda oral a una dosis de 30 mg/kg con un volumen de administración de 5 ml/kg, e iv a una dosis de 5 mg/kg con un volumen de administración de 2 ml/kg) después de ayunar durante la noche.

40

## 3. Operación

Se tomaron muestras de 0,2 ml de sangre antes y 5 minutos, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 11, 24 horas después de la administración intravenosa, se recogieron en un tubo de ensayo heparinizado y centrifugado a 3500 rpm durante 10 minutos para separar el plasma, que se almacenó a -20 °C. Se tomaron muestras de sangre antes y 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 11,24 horas después de la administración oral, y se trataron de la misma manera que las del grupo de administración intravenosa. El contenido del compuesto de ensayo en el plasma de conejos después de la administración del compuesto por sonda oral e inyección intravenosa se determinó por LC/MS/MS.

45

## 4. Resultados de los parámetros farmacocinéticos

50

Los parámetros farmacocinéticos de los presentes compuestos se muestran en la siguiente Tabla 5:

Ensayo farmacocinético en conejos							
No	Biodisponibilidad oral	Concentración en plasma	Área bajo la curva	Semivida	Tiempo de residencia	Tasa de eliminación	Volumen aparente de distribución
	F (%)	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	ABC (ng/ml*h)	T <sub>1/2</sub> (h)	MRT (sigla de mean residence time, tiempo medio de permanencia) (h)	CL/F (ml/min/kg)	Vz/F (ml/kg)
11	92,9	5043 ± 776 (30 mg/kg oral) inyección intravenosa (5 mg/kg)	19008±2312 3411 ± 832	4,57±1,06 4,60±2,70	3,94±0,55 2,39±0,30	26,6±3,4 25,3±5,5	10719±3862 10948±7749

Conclusión: El compuesto del Ejemplo 11 de la presente invención se absorbe bien en conejos y tiene una biodisponibilidad oral preferible.

Ejemplo de ensayo 6. Ensayo de farmacocinética en Beagle del ejemplo 11 de la presente invención

1. Sumario

Se usaron beagles como animales de ensayo. Las concentraciones plasmáticas en diversos momentos se determinaron por LC/MS/MS después de la administración intragástrica del compuesto del Ejemplo 11 y la administración intravenosa del compuesto del Ejemplo 11 a los beagles. Se estudió el comportamiento farmacocinético del presente compuesto en los beagles y se evaluaron las características farmacocinéticas.

2. Protocolo de ensayo

2.1 Muestra

Compuesto del Ejemplo 11

2.2 Animales de ensayo

8 beagles sanos (la mitad hembras y mitad machos) fueron designados de manera uniforme en 2 grupos. Los animales fueron adquiridos de SuzhouXishan Zhongke Laboratory Animal Corp. Ltd.

2.3 Formulación de fármacos

Se pesó la cantidad apropiada de muestra y se añadió CMC-Na al 0,5 % para formar una suspensión de 1,0 mg/ml después del tratamiento con ultrasonidos; Se pesaron las cantidades apropiadas de fármacos y se disolvieron con 5 ml de DMSO y 5 ml de Tween 80; se añadió solución salina al volumen final.

2.4 Administración

8 beagles sanos (la mitad hembras y la mitad machos) fueron designados de manera uniforme en 2 grupos y administrados por sonda oral o inyección intravenosa (iv) (sonda oral a una dosis de 5 mg/kg con un volumen de administración de 5 ml/kg, e iv a una dosis de 2 mg/kg con un volumen de administración de 2 ml/kg) después de ayunar durante la noche.

3. Operación

Se tomaron muestras de 1,0 ml de sangre de la vena de la pata delantera antes y 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 horas después de la administración oral, se recogieron en un tubo de ensayo heparinizado y centrifugado a 3500 rpm durante 10 minutos para separar el plasma, que se almacenó a -20 °C. Se permitió a los animales acceder al alimento 2 horas después de la administración. Se tomaron muestras de sangre antes y 5 minutos, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 horas después de la administración intravenosa, y se trataron de la misma manera que antes. El contenido del compuesto de ensayo en el plasma de los beagles después de la administración del compuesto por sonda oral e inyección intravenosa se determinó por LC/MS/MS.

4. Resultados de los parámetros farmacocinéticos

Los parámetros farmacocinéticos de los presentes compuestos se muestran en la siguiente Tabla 6:

No	Ensayo farmacocinético en beagle						
	Biodisponibilidad oral	Concentración en plasma	Área bajo la curva	Semivida	Tiempo de residencia	Tasa de eliminación	Volumen aparente de distribución
	F (%)	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	ABC (ng/ml*h)	T <sub>1/2</sub> (h)	MRT (sigla de <i>mean residence time</i> , tiempo medio de permanencia) (h)	CL/F (ml/min/kg)	V <sub>z</sub> /F (ml/kg)
11	103,5	1087±350 (5 mg/kg oral)	59426±1345	5,37±1,52	6,40±2,82	14,7±4,2	7246±4373
		i.v. (2 mg/kg)	2296±213	3,34±0,40	4,02±0,50	14,6± 1,3	4235±706

Conclusión: El compuesto del ejemplo 11 de la presente invención se absorbe bien en beagles y tiene una biodisponibilidad oral preferible.

Ejemplo de ensayo 7. Ensayo de farmacodinámica *in vivo* del ejemplo 11 de la presente invención en ratas

5 1. Sumario

El modelo de endometriosis se estableció con conejo, se implementó la prueba de detección farmacodinámica para la endometriosis de conejo tratada con el compuesto del Ejemplo 11.

10 2. Protocolo de ensayo

2.1 Muestra

15 Compuesto del Ejemplo 11

2.2 Animales de ensayo

20 15 conejos sanos de Nueva Zelanda (hembras) fueron designados de manera uniforme en 3 grupos. Los animales fueron comprados en la Granja de Animales de Laboratorio Songlian del Distrito de Songjiang de Shanghai (Certificado de producción animal de laboratorio N.º SCXK (HU) 2008-0016).

2.3 Operación

25 Los conejos se alimentaron de forma adaptativa y se pusieron en cuarentena durante siete días, y se inyectaron por vía subcutánea 30 µg/kg de benzoato de estradiol una vez al día durante dos días antes de la cirugía; cuando se estableció el modelo, los conejos fueron anestesiados con 3 % de pentobarbital sódico, y se laparotomizaron estérilmente. Después, un lado del útero se separó y se ligó el vaso mesorrecto uterino. Después, se cortó una sección del útero y se colocó en un plato de solución salina tibia, y luego se diseccionó longitudinalmente y se separó para el

30 miometrio y el endometrio. Una sección de endometrio (aproximadamente 0,5 cm □ 0,5 cm) se unió a la pared abdominal rica en vasos sanguíneos con la superficie íntima mirando hacia la cavidad abdominal. Tres semanas después de la siembra de endometrio, los conejos se laparotomizaron para verificar el tamaño intimal del injerto. 15 animales de modelado exitoso se dividieron aleatoriamente en 3 grupos (5 para cada grupo) que eran el grupo de control del vehículo, el grupo de dosis baja (10 mg/kg del compuesto del ejemplo 11) y el grupo de dosis alta (30 mg/kg del compuesto del ejemplo 11) respectivamente. Cada grupo se administró por sonda oral una vez al día en un volumen de 5 ml/kg, durante 28 días continuos después de modelar con éxito. En última instancia, se pesó el conejo y se midió el volumen de endometrio ectópico para evaluar el efecto del presente compuesto sobre la actividad endometrial.

2.4 Resultados:

40 Después de la administración de 30 mg/kg del compuesto del Ejemplo 11 al modelo de endometriosis de conejo durante 4 semanas con administración oral de la misma cantidad de CMC-Na al 0,5 % como control, el crecimiento del endometrio ectópico se inhibió significativamente, mientras que la inhibición del compuesto del Ejemplo 11 para el volumen endometrial ectópico a 10 mg/kg no fue obvia. Por lo tanto, la dosis toxicológica de NOAEL (dosis bajo la cual

45 no se observó una dosis de efecto nocivo) del compuesto del Ejemplo 11 en el modelo de endometriosis de conejo es de 30 mg/kg.

Ejemplo de ensayo 8 Evaluación toxicocinética de siete días del compuesto del Ejemplo 11 en rata

50 1. Sumario

Las ratas SD se usaron como animales de ensayo. Las concentraciones plasmáticas en diversos momentos se determinaron por LC/MS/MS después de la administración del compuesto del Ejemplo 11 por sonda oral durante 7 días. La toxicidad del compuesto en roedores se evaluó de manera preliminar de acuerdo con la reacción de toxicidad

55 potencial y el nivel de gravedad del cuerpo.

2. Protocolo de ensayo

2.1 Muestra

60 Compuesto del Ejemplo 11

2.2 Animales de ensayo

65 24 ratas SD sanas adultas (la mitad hembras y la mitad machos) fueron designadas de manera uniforme en 4 grupos (6 para cada grupo). Los animales fueron adquiridos de Shanghai SLAC Laboratory Animal Corp. Ltd (certificado de



producción animal de laboratorio N.º SCXK (HU) 2012-0002).

### 2.3 Formulación de fármacos

5 La cantidad apropiada de muestra se pesó con precisión y se añadió con CMC-Na al 0,5% menor para formar una suspensión uniforme tras el tratamiento de molienda o de ultrasonidos, y luego se diluyó hasta el volumen final. El resto de las soluciones de muestra el día 1 y el día 7 se mantuvieron para la determinación de la concentración de administración de toxicocinética.

### 10 2.4 Administración

Las dosis orales repetidas fueron 80, 240 y 720 mg/kg, y las concentraciones de administración fueron 8, 24 y 72 mg/ml respectivamente. El volumen de dosificación fue de 10 ml/kg, una vez al día durante 7 días.

### 15 3. Operación

Se tomaron muestras de sangre el día 1 y el día 7 después de la administración con tiempo de muestreo tanto antes como 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la administración oral el día 1, y antes y 1, 2, 4, 8, 24 y 48 horas después de la administración oral el día 7. La muestra de sangre se recogió en un tubo de ensayo heparinizado y se centrifugó para separar el plasma, que se almacenó a -20 °C. El contenido del compuesto de ensayo en el plasma de ratas después de la administración del compuesto por sonda oral se determinó por LC/MS/MS.

### 20 4. Resultados

#### 25 4.1. Impacto en los síntomas clínicos

##### 4.1.1 Muerte

30 La rata N.º 1 en el grupo de toxicidad de 720 mg/kg del compuesto del Ejemplo 11 murió el día 7 antes de la dosificación; la rata N.º 5 en el grupo toxicocinético de 720 mg/kg del compuesto del Ejemplo 11 murió el día 7 antes de la dosificación, y la rata N.º 6 murió el día 9.

##### 4.1.2 Observación clínica

35 Durante la administración, en comparación con el grupo de control del vehículo, todas las ratas en el grupo de toxicidad de 720 mg/kg y el grupo toxicocinético presentaron pérdida de peso y mal estado mental después de la administración del compuesto del Ejemplo 11 el día 6; las ratas en el grupo de toxicidad de 720 mg/kg y el grupo toxicocinético después de la administración del compuesto del Ejemplo 11 en el día 7 presentaron una reducción de la ingesta de alimentos, pérdida de peso, actividad reducida, mal estado mental, piel opaca, vello erizado, joroba, hemorragia alrededor de la nariz y los ojos, diarrea y crissum sucio.

#### 40 4.2. Impacto sobre el peso corporal

45 En comparación con el grupo de control del vehículo, el porcentaje de cambio de peso del grupo de dosis alta mostró una disminución significativa ( $P < 0,05$ ) después de la administración del compuesto del Ejemplo 11 el día 3 y el día 7.

#### 4.3 Impacto en la ingesta de alimentos

50 En comparación con el grupo de control del vehículo, la ingesta de alimentos del grupo de dosis de 147280 720 mg/kg se ha reducido significativamente el día 3 y el día 7.

#### 4.4. Resultados de la prueba de hematología

55 En comparación con el grupo de control del vehículo, GB (glóbulos blancos), Neut (valor relativo de neutrófilos y recuento absoluto de neutrófilos), Linfa (recuento absoluto de linfocitos), EO (recuento absoluto de eosinófilos) y RET (valor relativo de reticulocitos y recuento absoluto de reticulocitos) de ratas en el grupo de dosis de 720 mg/kg del compuesto del Ejemplo 11 disminuyeron significativamente ( $P < 0,05$ ).

#### 60 4.5. Resultados de pruebas bioquímicas de sangre

65 En comparación con el grupo de control del vehículo, BUN (nitrógeno ureico en sangre), COL (colesterol total), CREA (creatinina), TBIL (bilirrubina total), TP (proteína total), La AST (aspartato aminotransferasa) de ratas en el grupo de dosis de 720 mg/kg del compuesto del Ejemplo 11 aumentó significativamente ( $P < 0,05$ ). Aunque no hay diferencias estadísticas en ALT (alanina aminotransferasa), la ALT de dos animales aumentó significativamente. La ALB (albúmina), la ALP (fosfatasa alcalina) disminuyó significativamente ( $P < 0,05$ ). Mientras que el resultado de la detección de iones fue la falta de escasez de muestras de sangre del grupo de dosis SHR 147280 de 720 mg/kg. No

se han detectado otras anomalías toxicológicas obvias.

4.6. Parámetros de coagulación

5 En comparación con el grupo de control del vehículo, las ratas en el grupo de dosis de 80 mg/kg y el grupo de dosis de 240 mg/kg del compuesto del Ejemplo 11 no mostraron diferencias significativas. El resultado de los parámetros de coagulación fue la falta de escasez de muestras de sangre del grupo de dosis SHR 147280 de 720 mg/kg.

4.7. El examen de orina

10 En comparación con el grupo de control del vehículo, los grupos de tratamiento no mostraron cambios anormales regularmente en los índices de orina.

4.8. Resultados de patología general

15 La autopsia fue generalmente visible. En comparación con el grupo de control del vehículo, El grupo de dosis de 720 mg/kg del compuesto de Ejemplo 11 exhibió hemorragia y atrofia de timo; atrofia y congestión del bazo; grados variables de congestión en las hojas del hígado con lesiones necróticas de color gris escamoso; hiperemia y hemorragia pulmonar; hemorragia e hipertrofia de la glándula suprarrenal; hemorragia y congestión del ovario; adelgazamiento de la pared gastrointestinal; contenido blanco en el estómago; contenido amarillo en el intestino delgado, hemorragia intestinal, hemorragia rectal de colon y mucosa intestinal. Además, los animales muertos mostraron lesiones necróticas cardíacas. El resto de los grupos no presentaron anomalías visibles.

4.9. Resultados del coeficiente del órgano

25 En comparación con el grupo de control del vehículo, el peso húmedo absoluto del timo, del corazón, del pulmón y del bazo en ratas machos y hembras del grupo de 720 mg/kg del compuesto del Ejemplo 11 habían disminuido significativamente ( $p < 0,05$ ), por el contrario, el peso húmedo absoluto de la glándula suprarrenal había aumentado significativamente ( $p < 0,05$ ). El coeficiente relativo del órgano del timo, del bazo se había reducido significativamente ( $p < 0,05$ ), mientras que el coeficiente relativo del órgano del cerebro, del hígado, del pulmón, del riñón y de la glándula suprarrenal habían aumentado significativamente ( $p < 0,05$ ).

4.10. Resultados de los parámetros toxicocinéticos

35 Parámetros toxicocinéticos de ratas hembras después de la administración intragástrica

Parámetro	Grupo					
	80 mg/kg		240 mg/kg		720 mg/kg	
	Día 1	Día 7	Día 1	Día 7	Día 1	Día 7
$t_{m\acute{a}x}$ (h)	1,5	4,0	8,0	6,0	16,0	24,0
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	17800	19550	41500	51150	69300	138000
ABC 0-t (ng/ml*h)	173185	282074	639265	790873	1546150	2838650
ABC <sub>0-∞</sub> (ng/ml*h)	173968	313468	690196	840450	-	-
$t_{1/2}$ (h)	3,15	6,79	5,73	4,26	-	-
CLz/F (ml/min/kg)	7,71	-	5,82	-	-	-
Vz/F (ml/kg)	2092	-	2871	-	-	-
MRT <sub>0-∞</sub> (h)	5,82	9,23	9,63	7,97	-	-
Observación: - indica que los parámetros no se pueden calcular por falta de datos.						

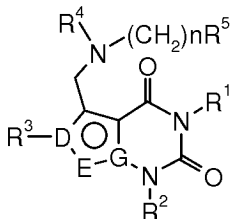
40 Por lo tanto, toxicología de la dosis de NOAEL del Ejemplo 11 es de 240 mg/kg, y la dosis letal es de 720 mg/kg. Los órganos diana tóxicos potenciales eran el sistema hematopoyético de la médula, el timo, el corazón, el hígado, el pulmón, el bazo, la glándula suprarrenal, el ovario y el sistema digestivo.

En conclusión: Comparando el ensayo farmacocinético del Ejemplo de ensayo 5, el ensayo farmacodinámico del ejemplo de ensayo 7 y el ensayo farmacocinético toxicológico del ejemplo de ensayo 8, la evaluación preliminar de la ventana de seguridad del compuesto en el Ejemplo 11 fue la siguiente:

Ensayo de comparación	Dosis de NOAEL (mg/kg) (dosis farmacocinética toxicológica/dosis farmacodinámica)	ABC (ng/ml*h) (exposición <i>in vivo</i> / exposición farmacocinética)
Ejemplo 11	240/30=8	840450 / (19008 ± 2312) = 39,4 o 50,3

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

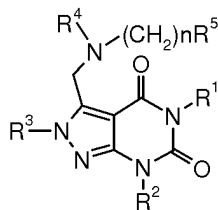


(I)

en la que:

- 10 cuando G es N, D es C y E es -CH-;  
 cuando G es C, D y E son N;  
 R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en arilo de 6 miembros y heteroarilo de 6 miembros, en la que el arilo y heteroarilo están cada uno independientemente opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y -OR<sup>6</sup>;  
 15 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo está adicionalmente sustituido con fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo y haloalquilo;  
 R<sup>3</sup> es fenilo, en la que el fenilo está cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -NHC(O)R<sup>6</sup>, -NHC(O)OR<sup>6</sup>, -NHC(O)NHR<sup>6</sup> y -NHC(O)NHOR<sup>6</sup>;  
 20 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>5</sup> es hidrógeno;  
 R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;  
 n es 1 o 2.

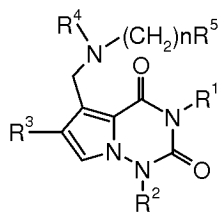
- 25 2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un compuesto de fórmula (II) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(II)

en la que: n y R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> son como se definen en la reivindicación 1.

- 35 3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un compuesto de fórmula (III) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(III)

40

en la que: n y R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> son como se definen en la reivindicación 1.

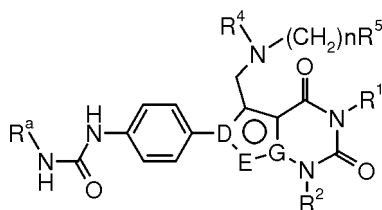
4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y piridazinilo, en el que el fenilo y piridazinilo están cada uno opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y -OR<sup>6</sup>.

5. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>2</sup> es bencilo, en la que el bencilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo y haloalquilo.

6. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>3</sup> es fenilo, en la que el fenilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -NHC(O)NHR<sup>6</sup> y -NHC(O)HOR<sup>6</sup>.

7. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>4</sup> es metilo.

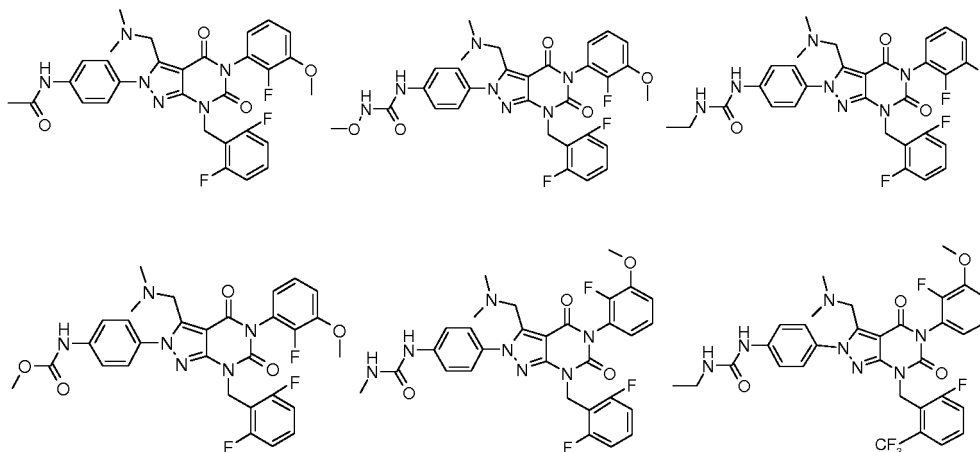
8. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un compuesto de fórmula (IV) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



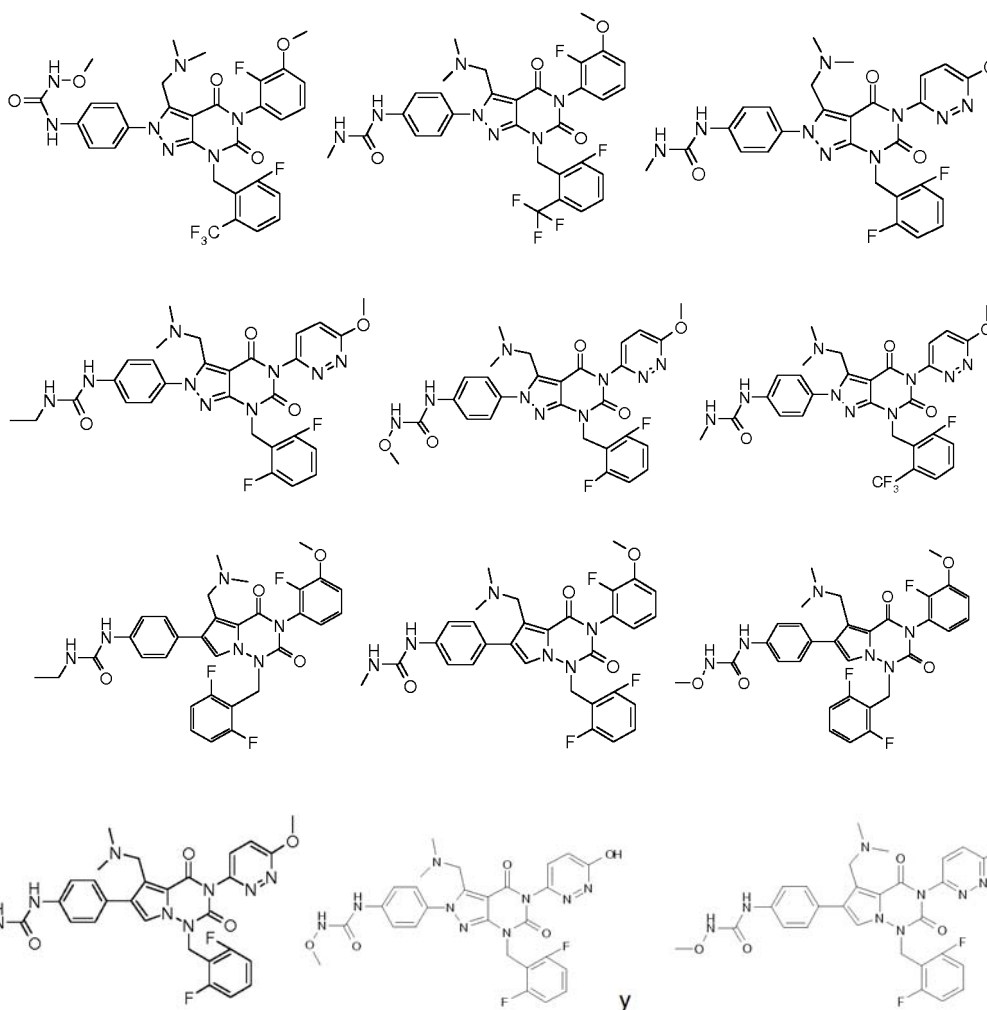
(IV)

en la que: n, D, E, G, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en la reivindicación 1; R<sup>a</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo y -OR<sup>6</sup>; y R<sup>6</sup> es alquilo.

9. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



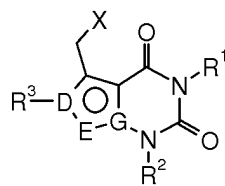
40



5

10

10. Un proceso para preparar el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende una etapa de:



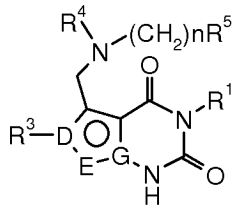
(IA)

15

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IA) con la amina de  $\text{NH}(\text{R}^4)(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ ; opcionalmente reducción o/y acilación del producto resultante para obtener el compuesto de fórmula (I); en la que: X es halógeno; n, D, E, G y  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^5$  son como se definen en la reivindicación 1.

20

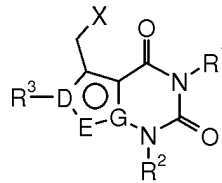
11. Un proceso para preparar el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende una etapa de:



(IB)

5 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IB) con  $R^2X$  en presencia de un reactivo alcalino; opcionalmente reducción o/y acilación del producto resultante para obtener el compuesto de fórmula (I); en la que: X es halógeno; n, D, E, G y  $R^1$  a  $R^5$  son como se definen en la reivindicación 1.

12. Un compuesto de fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se usa como un intermedio en la preparación de un compuesto de fórmula (I):



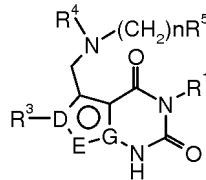
(IA)

10

en la que:

15 X es halógeno;  
D, E, G y  $R^1$  a  $R^3$  son como se definen en la fórmula (I).

13. Un compuesto de fórmula (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se usa como un intermedio en la preparación de un compuesto de fórmula (I):



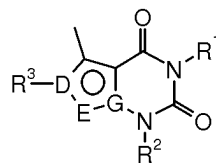
(IB)

20

en la que:

n, D, E, G,  $R^1$  y  $R^3$  a  $R^5$  son como se definen en la fórmula (I).

25 14. Un proceso para preparar el compuesto de fórmula (IA) de acuerdo con la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende una etapa de:

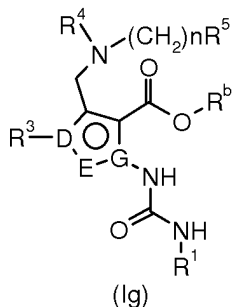


(Ib)

30 llevar a cabo una reacción de halogenación de un compuesto de fórmula (Ib) para obtener el compuesto de fórmula (IA);  
en la que: D, E, G y  $R^1$  a  $R^3$  son como se definen en la reivindicación 1.

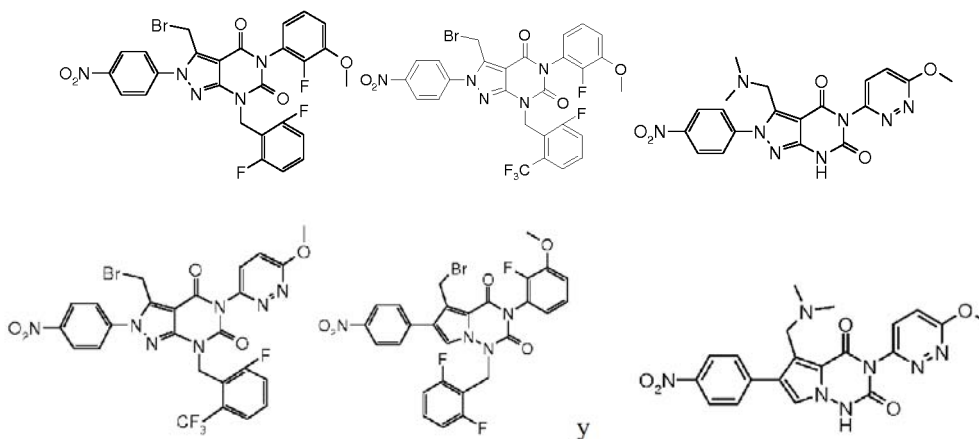
15. Un proceso para preparar el compuesto de fórmula (IB) de acuerdo con la reivindicación 13, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende una etapa de:



- 5 llevar a cabo una ciclación de un compuesto de fórmula (I) para obtener el compuesto de fórmula (IB); en la que: n, D, E, G, R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup>-R<sup>5</sup> son como se definen en la reivindicación 1; R<sup>b</sup> es alquilo.

10 16. Un compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:



- 15 17. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 20 18. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, para su uso como medicamentos para el tratamiento o prevención de enfermedades de cáncer dependiente de hormonas sexuales, metástasis óseas de cánceres dependientes de hormonas sexuales, hiperplasia prostática, leiomioma uterino, endometriosis, fibroides uterinos, pubertad precoz, amenorrea, síndrome premenstrual, dismenorrea, síndrome de ovario multilocular, síndrome de ovario poliquístico, acné, alopecia, enfermedad de Alzheimer, esterilidad, síndrome del intestino irritable, tumores benignos o malignos que son independientes de las hormonas y sensibles a la LH-RH, o rubor; para uso como regulador de la reproducción, píldora anticonceptiva, evocador de la ovulación; o para su uso como medicamentos para la prevención de la recurrencia postoperatoria del cáncer dependiente de hormonas sexuales seleccionado del grupo que consiste en cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de mama y cáncer de hipófisis; preferentemente cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de mama, endometriosis o leiomioma uterino.